



Bulletin du Cancer



Volume 104, Issue 2

(February- Mars 2017)

 LEMONDEDESPHARMACIENS

 [LEMONDEDESPHARMACIENS](https://www.facebook.com/Le.Monde.Des.Pharmaciens/)

 [#LemondedesPharm](https://twitter.com/LemondedesPharm)



Hommages

Marie Dutreix (Présidente de la SFC)¹, Michel Marty (secrétaire général de la SFC)², Jacques-Olivier Bay³, Gilles L'Allemain⁴, Stéphane Vignot⁵, pour le comité éditorial du *Bulletin du cancer*

1. Institut Curie, centre de recherche, 91400 Orsay, France
2. Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75474 Paris cedex 10, France
3. CHU de Clermont-Ferrand, service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte, 1, place Lucie-Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France
4. Université de Nice Sophia-Antipolis, institut de biologie Valrose (CNRS-Inserm-UNS), 06108 Nice cedex 2, France
5. Institut Jean-Godinot, 1, rue du Général-Koenig, 51100 Reims, France

Correspondance :

Michel Marty, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75474 Paris cedex 10, France.

pr.m.marty@gmail.com

Tributes

La Société française du cancer se joint à l'ensemble du comité de rédaction du *Bulletin du Cancer* pour rendre dans ce numéro un vibrant hommage à Jean-Rémi Garbay et Renaud Mazon, deux jeunes et brillants collègues très récemment disparus dans des circonstances ô combien tragiques.

Chacun des hommages qui leur est consacré souligne à la fois leur singularité propre bâtie sur un socle commun, celui de la cancérologie dans ses sens les plus nobles. En allant de la pratique clinique à la recherche et dans une démarche pluridisciplinaire au service des patients, nos deux confrères jouaient un rôle central, et ils étaient promis à un très bel avenir...

La Société Française du Cancer et le *Bulletin du Cancer* veulent ici souligner la profonde tristesse ressentie à l'annonce de ces deux disparitions et s'associent sincèrement à leurs familles et amis. Nous exprimons notre forte solidarité plus que jamais nécessaire entre disciplines et générations, solidarité que chacun d'entre eux a fait valoir dans un parcours trop bref.



CrossMark

Jean-Rémi Garbay

Suzette Delaloge, Françoise Rimareix, Philippe Morice, les médecins de la communauté de Gustave-Roussy

Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

Correspondance :

Suzette Delaloge, Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France.
bulcan@elsevier.com

Jean-Rémi Garbay



Jean-Rémi Garbay, chirurgien cancérologue à Gustave-Roussy, nous a quitté le 22 décembre 2016, lors d'un accident de montagne.

Nous, qui accompagnons chaque jour nos patients dans la maladie et parfois dans la fin de vie, ne sommes pourtant pas préparés à cela : voir l'un d'entre nous, un de ces compagnons immuables avec qui nous partageons depuis de longues années, les combats, les difficultés, mais aussi les succès et les joies quotidiennes de l'oncologie, disparaître brutalement.

Jean-Rémi laisse un vide immense. Sa tranquille présence était rassurante, constante. Il n'a jamais failli à son travail, son devoir, sa passion. Il a été d'un dévouement sans limites, il a toujours incarné les valeurs de notre métier, l'ouverture, l'innovation, la multidisciplinarité, le partage, la générosité.

Nous avons soigné, accompagné, soutenu, enseigné, formé, cherché, écrit, réfléchi, débattu, construit ensemble depuis des années.

Jean-Rémi Garbay était un excellent médecin, un grand chirurgien, un extraordinaire enseignant, un collègue incroyable. Nous n'avons pas pu lui dire au revoir, ni lui dire merci. Nous souhaitons le faire ici.

Au nom de tous, Jean-Rémi, nous, tes collègues, équipes et amis, te remercions infiniment. Fidèles à ta mémoire, nous allons continuer ensemble ce beau métier qui nous rassemble.



Renaud Mazon

Eric Deutsch, Haie-Meder, Vincent Ribrag, pour le département de radiothérapie, le service de curiethérapie, le comité gynécologie et le comité hématologie. Les médecins et soignants de Gustave-Roussy

Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

Correspondance :

Eric Deutsch, Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France.
bulcan@elsevier.com

Renaud Mazon



L'ensemble des collègues du département de radiothérapie, des comités gynécologie et hématologie ainsi que tous ceux qui ont croisé et pu apprécier Renaud Mazon s'associent par cette lettre pour lui rendre hommage.

Renaud nous a quitté tragiquement et brutalement en cette fin d'année 2016 lors d'un accident de montagne. Il était à un âge où on croque la vie, en pleine ascension professionnelle et sa perte est un manque et une douleur pour chacun de nous.

Il a été un de nos plus brillants oncologue-radiothérapeutes et nous avons tous pu apprécier pour ceux qui ont travaillé avec lui lors de ces dernières années à Gustave-Roussy, ses qualités de clinicien fortement impliqué dans la prise en charge des patients atteints de pathologies hématologiques et de pathologie gynécologiques. Il avait pu acquérir une expertise de travail en curiethérapie au sein du département de radiothérapie. Il a aussi beaucoup contribué en termes de recherche clinique et d'enseignement. Il était reconnu par les sociétés savantes, notamment au niveau européen. Il avait un bel avenir universitaire au sein de notre communauté de radiothérapie française.

Il nous faut nous rappeler qu'il a aussi beaucoup donné à notre communauté auprès des patients, en termes de disponibilité et de compétences. Il était au quotidien efficace, discret, mesuré, plein de tact et d'humour. Il était aussi beaucoup apprécié pour son calme, sa modération et sa gentillesse avec ses collègues médecins et les soignants de Gustave-Roussy.

Enfin, nous pensons tout particulièrement à sa femme Solène, ses deux enfants en bas âge et sa famille qui font face à cette tragédie.

Cancers de primitif inconnu : de l'autopsie à l'analyse épigénétique



Carcinoma of unknown primary site: From necropsy to epigenetic analysis

Les cancers de primitif inconnu représentent 2 % des cancers de l'adulte actuellement. La prise en charge diagnostique et thérapeutique de cette entité nosologique est bien codifiée comme en attestent les recommandations de l'ESMO [1]. Il convient de manière parallèle : (i) de conduire de manière rapide la démarche diagnostique, (ii) d'exclure les entités spécifiques appelant un traitement personnalisé (carcinose papillaire péritonéale, adénopathie axillaire secondaire d'un adénocarcinome chez la femme, syndrome de la ligne médiane... – cf. la synthèse récemment publiée dans le *Bulletin du Cancer* [2]), et (iii) d'évaluer le pronostic. La démarche diagnostique repose sur l'analyse anatomo-pathologique d'une biopsie sur la lésion la plus facilement accessible, le dosage de marqueurs tumoraux (PSA chez l'homme, HCG, α -FP), scanner thoraco-abdomino-pelvien et mammographie chez la femme. Les autres investigations sont conduites selon les signes cliniques d'appel. L'évaluation du pronostic repose sur 2 critères : l'état général et le dosage de LDH (survie médiane de 18 mois les patients au bon état général et LDH normal, survie médiane de 6 mois si altération de l'état général ou élévation des LDH). Les patients de mauvais pronostic relèvent plutôt d'une monothérapie ou d'une prise en charge purement palliative, les patients de bon pronostic relèvent plutôt d'une poly-chimiothérapie à large spectre de type cisplatine/gemcitabine ou carboplatine/paclitaxel [1-3].

Les cancers de primitifs inconnus constituent donc une entité nosologique à part. Les hypothèses expliquant la maladie sont les suivantes : (i) présence d'un primitif occulte infra clinique, infra-radiologique, (ii) involution de la tumeur primitive par défaut d'angiogenèse, (iii) destruction de la tumeur primitive par le système immunitaire, et (iv) particularité de l'hôte favorisant le processus métastatique.

Deux études récentes renforcent l'hypothèse d'une prédisposition de l'hôte à développer un tel tableau clinique. Les données du registre de l'Utah ont permis l'analyse de 4160 atteints de cancers de primitif inconnu diagnostiqués entre 1980 et 2010 [4]. Les apparentés de 1er degré de ces patients atteints de cancers de primitif inconnu sont à risque significativement

augmenté de cancers de primitif inconnu (HR = 1,3), cancers du pancréas (HR = 1,3), myélome (HR = 1,3), lymphomes non hodgkiniens (HR = 1,2). L'hypothèse génétique est renforcée par les résultats d'une étude germano-suédoise [5]. Cette étude cas-témoins (578/7628) a permis une analyse pan-génomique (« genome-wide association study »). Huit polymorphismes sont significativement associés au diagnostic de cancers de primitif inconnu au seuil de $p < 10^{-6}$. Par exemple, un polymorphisme du gène *LTAH4H* (leukotriene A4 hydrolase), un polymorphisme du gène *TIAM1* (*T-cell lymphoma invasion and metastases*) et un polymorphisme du gène *KCNJ6* (canal potassique de la superfamille J). Ces gènes participent au contrôle de la mobilité cellulaire, au contrôle des interactions et de l'adhésion cellulaires. Cette même étude montre que certains polymorphismes sont associés aux cancers de primitif inconnu avec métastases hépatiques inaugurales, comme des polymorphismes des gènes *DHCR7* et *NADSYN1* (gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol mais surtout du « nicotinamide adenine dinucleotide », transducteur du signal) et du gène *KRTAP5-7* (une protéine associée à la kératine). Ces 2 suggèrent donc une prédisposition génétique à développer des formes particulières de cancer, avec une maladie métastatique prédominante.

Néanmoins, la recherche d'une tumeur primitive demeure un objectif clinique important chez les patients présentant une maladie métastatique inaugurale. Les études autopsiques avaient montré que la tumeur primitive était retrouvée finalement dans 80 % des cas, et dans ce cas les cancers les plus souvent identifiés sont les cancers bronchiques et du pancréas (d'où le rationnel de l'association cisplatine/gemcitabine) [6]. L'analyse immuno-histochimique a considérablement amélioré la démarche diagnostique (notamment les arbres décisionnels basés sur le couple cytokératine 7 et 20 pour les adénocarcinomes [1,2]). L'imagerie en coupes moderne a sûrement contribué à réduire les cas sans primitif déterminé. L'intérêt de la tomoscintigraphie d'émission de positons est moins patent (sauf pour les adénopathies cervicales de primitif inconnu) [7]. La question d'actualité est de savoir si les techniques actuelles de biologie moléculaire peuvent aider à identifier la tumeur primitive. Ainsi, Moran et al. rapportent la valeur diagnostique d'un test basé sur l'analyse de la méthylation de l'ADN [8]. La validation du test a été réalisée sur une banque de 2790 tumeurs de primitif connu. Cette méthode suggère une tumeur primitive chez 188/216 patients avec cancers de primitif inconnu (87,0 %). Les 6 tumeurs les plus souvent suggérées par ce test basé sur l'épigénétique tumorale sont le cancer bronchique non à petites cellules (39 cas, 18 %), cancers des voies

aérodigestives supérieures (18 cas, 8 %), cancers du sein (17 cas, 8 %), cancers du côlon (14 cas, 6 %), hépatocarcinomes (14 cas, 6 %) et cancers du pancréas (14 cas, 6 %). D'autres techniques étaient déjà disponibles et reposant sur l'expression génique. Par exemple sur une série de 289 patients, une technique basée sur l'expression d'un panel de 92 gènes suggère les tumeurs primitives suivantes : voie biliaire (52 cas, 18 %), tumeur urothéliale (31 cas, 11 %), cancer colorectal (28 cas, 10 %), cancer bronchique non à petites cellules (27 cas, 9 %), cancer du pancréas (12 cas, 4 %) et cancer du sein (12 cas, 4 %) [9]. Toutefois, la question fondamentale est de savoir si l'identification de la tumeur primitive par méthode de biologie moléculaire et l'adaptation thérapeutique inhérente peuvent modifier le pronostic de la maladie. Un cancer de primitif connu et une métastase inaugurale d'un cancer de primitif inconnu partagent-ils la même expression de gènes et/ou les mêmes profils épigénétiques ? En cas de cancers de primitif inconnu avec tumeur primitive suggérée par analyse moléculaire, un traitement adapté apporte-t-il un bénéfice clinique ? Seul un essai prospectif permettra de répondre à la seconde question. L'étude GEFCAPI 04 pose cette question. Il s'agit d'un essai randomisé international de phase III qui compare la survie de patients atteints de cancers de primitif inconnu traités par une chimiothérapie empirique (cisplatine/gemcitabine) versus un traitement individualisé à partir l'analyse par RT-PCR de l'expression de 87 gènes (clinicalTrials.gov Identifier : NCT01540058 ; <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01540058>).

Malgré les innovations diagnostiques, les cancers de primitif inconnu représentent encore 2 % des cancers de l'adulte. Il s'agit d'une entité nosologique à part entière. Il semble exister une prédisposition génétique à développer cette pathologie, comme en attestent les données des registres et les analyses pangénomiques. Différentes méthodes de biologie moléculaire peuvent aider à identifier la tumeur primitive ; mais l'impact positif d'un traitement adapté selon les résultats de ces tests reste à démontrer par un essai clinique prospectif.

Déclaration de liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G. ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol 2015;26(suppl. 5v):133-8.
- [2] Benderra MA, Ilié M, Hofman P, Massard C. Prise en charge des carcinomes de primitif inconnu en 2016. Bull Cancer 2016;103:697-705.
- [3] Amela EY, Lauridant-Philippin G, Cousin S, Ryckewaert T, Adenis A, Penel N. Management of "unfavourable" carcinoma of unknown primary site: synthesis of recent literature. Crit Rev Oncol Hematol 2012;84:213-23.
- [4] Samadder NJ, Smith KT, Hanson H, Pimentel R, Wong J, Boucher K, et al. Familial risk in patients with carcinoma of unknown primary. JAMA Oncol 2016;2:340-6.
- [5] Hemminki K, Chen B, Kumar A, Melander O, Manjer J, Hallmans G, et al. Germline genetics of cancer of unknown primary (CUP) and its specific subtypes. Oncotarget 2016;7:22140-49.
- [6] Le Cesne A, Le Chevalier T, Caille P, Cvitkovic E, Contesso G, Spielmann M, et al. Metastases from cancers of unknown primary site. Data from 302 autopsies. Press Med 1991;20:1369-73.
- [7] Moller AK, Loft A, Berthelsen AK, Pedersen KD, Graff J, Christensen CB, et al. A prospective comparison of 18-FDG PET/CT and CT as diagnostic tools to identify the primary tumor site in patients with extracervical carcinoma of unknown primary site. Oncologist 2012;17:1146-54.
- [8] Moran S, Martinez-Cardus A, Sayols S, Musulen E, Balana C, Estival-Gonzalez A, et al. Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: a multicenter, retrospective analysis. Lancet Oncol 2016;17:1386-95.
- [9] Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, Boccia RV, Raby S, Quinnet R, et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon Research Institute. J Natl Cancer Inst 2013;31:217-22.

Nicolas Penel

Centre Oscar-Lambret, département de cancérologie générale, 3, rue F-Combemale, 59000 Lille, France

n-penel@o-lambret.fr

Reçu le 24 octobre 2016

Accepté le 26 octobre 2016

Disponible sur internet le :

29 novembre 2016

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.10.022>

© 2016 Société Française du Cancer. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.



Les inhibiteurs du cycle cellulaire et cancer du sein hormonodépendant

Marie-Paule Sablin, Francesco Ricci, Delphine Loirat, Aude Jobard, Clémence Basse, Emanuela Romano, Christophe Le Tourneau, Véronique Dieras

Reçu le 9 novembre 2016
Accepté le 14 décembre 2016
Disponible sur internet le :
23 janvier 2017

Institut Curie, département d'oncologie médicale, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France

Correspondance :

Marie-Paule Sablin, Institut Curie, département d'oncologie médicale, 26,
rue d'Ulm, 75005 Paris, France.
mariepaule.sablin@curie.fr

Mots clés

Cancer du sein
Inhibiteurs de CDK4/6
Cycle cellulaire
Palbociclib
Ribociclib
Abemaciclib

Résumé

La dérégulation du cycle cellulaire est un élément clé de la carcinogénèse et son ciblage représente une approche intéressante dans la prise en charge des cancers. Récemment, le développement d'inhibiteurs sélectifs du cycle ciblant les kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6 a permis de raviver l'intérêt pour cette classe thérapeutique après l'échec des pan-inhibiteurs du cycle cellulaire. Le palbociclib, le ribociclib et l'abemaciclib sont les 3 molécules dont le développement est actuellement le plus avancé. Ils ont démontré une activité préclinique dans les modèles de cancer du sein hormonodépendant et sont en cours d'évaluation clinique. Les premières études disponibles démontrent l'intérêt de ces molécules avec une amélioration du pronostic des patients en situation métastatique en association avec une hormonothérapie (palbociclib, ribociclib) ou en monothérapie (abemaciclib). Les résultats des études en cours devraient permettre, d'une part, de préciser la place de ces nouveaux agents dans nos stratégies thérapeutiques et, d'autre part, de mieux définir les patients qui bénéficient le plus de cette approche avec l'individualisation de biomarqueurs.

Keywords

Breast cancer
CDK4/6 inhibitors
Cellular cycle
Palbociclib
Ribociclib
Abemaciclib

Summary

Cell cycle inhibitors in endocrine receptor positive breast cancer

Dysregulation of cellular cycle is a key component of carcinogenesis and its targeting represents an interesting approach. Recently, the development of selective inhibitors of the cycle targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4 and 6 revived interest in this therapeutic class after the failure of pan-inhibitors. Palbociclib, ribociclib, and abemaciclib are the 3 drugs with the most advanced development. They demonstrated preclinical activity in luminal breast cancer models and are under clinical evaluation. The first available studies demonstrate the value of these compounds with an improved prognosis of metastatic patients in combination with endocrine therapy (palbociclib, ribociclib) or in monotherapy (abemaciclib). The results of ongoing studies will clarify the role of these agents in our new strategies and the individualisation of biomarkers will help to define patients who benefit most from this approach.

Introduction

Les cancers du sein exprimant les récepteurs hormonaux (RH+) représentent 70 % des cancers du sein. Bien que les options thérapeutiques se soient élargies au fil des années, la maladie métastatique reste incurable et le besoin de nouvelles molécules demeure [1]. Les perturbations du cycle cellulaire sont un des éléments essentiels de la carcinogénèse et représentent donc une cible thérapeutique intéressante. Au cours des 2 dernières décennies, plusieurs molécules interagissant avec le cycle cellulaire ont été développées. Dans les études précliniques, les inhibiteurs de cycline CDK4/6 avaient un profil particulièrement prometteur dans le cancer du sein et les premières études cliniques ont confirmé ces hypothèses.

Le palbociclib, le ribociclib et l'abemaciclib sont les 3 molécules dont le développement est aujourd'hui le plus avancé dans le cancer du sein. Dans cet article, nous reviendrons sur leur mode d'action et les résultats des principales études réalisées dans le cancer du sein.

Rappels physiopathologiques

Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est un élément essentiel de la vie cellulaire et sa dérégulation est à l'origine d'une prolifération anarchique, pathognomonique de la carcinogénèse [2] (figure 1).

Il se compose de 4 phases : une phase G1 (Gap 1) de présynthèse de l'ADN, suivie soit d'une sortie du cycle cellulaire avec la phase G0, soit d'une phase S de synthèse de l'ADN, puis d'une phase G2 de prédivision et se termine par la phase M de mitose. La progression du cycle à travers ces 4 étapes se fait sous le strict contrôle de points de transition ou check-points qui sont régulés par de multiples protéines dont les kinases dépendantes de cyclines (CDK) et les cyclines. Au cours du cycle, CDKs et cyclines se rapprochent et participent à la formation et l'activation d'un hétéro-complexe dont les cyclines sont la sous-unité régulatrice et les CDK la sous-unité catalytique. Cette activation est à l'origine de messages clés pour le cycle cellulaire. En effet, le complexe permet la phosphorylation de substrats protéiques spécifiques nécessaire au passage à la phase suivante. L'activité de ce complexe est contrôlée par une famille de protéines inhibitrices de kinase appelée *cyclin dependent kinase inhibitor* (CKI).

La voie cycline D-CDK4/6

La transition de la phase G1 à la phase S représente une étape cruciale du cycle cellulaire déterminant la division ou non de la cellule (figure 2). Sa régulation repose sur 3 éléments : le complexe cycline D-CDK4/6, la protéine du rétinoblastome (pRb), protéine suppresseur de tumeur et p16^{INK4A} de la famille INK4 (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A* [CDKN2A]) qui est un CKI spécifique des CDKs 4 et 6.

Pour passer en phase S, le complexe cycline D-CDK4/6 phosphoryle pRb. Cette protéine est alors inactivée et relargue les

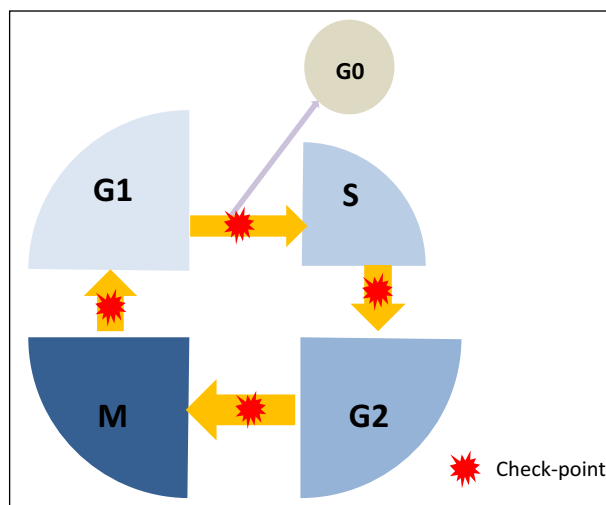


FIGURE 1

Le cycle cellulaire. Le cycle cellulaire se compose de 4 phases : une phase G1 (gap 1) de présynthèse de l'ADN, suivie soit d'une sortie du cycle cellulaire avec la phase G0, soit d'une phase S de synthèse de l'ADN, puis d'une phase G2 de prédivision et se termine par la phase M de mitose. La progression du cycle à travers ces 4 étapes se fait sous le contrôle de points de transition ou check-points

facteurs de transcription auxquels elle était liée telles que les protéines de la famille E2F nécessaires à la prolifération cellulaire. En cas de signal antiprolifératif, pRb est hypophosphorylée, ce qui permet son activation. Elle peut alors se lier et inhiber les facteurs de transcription. La cellule passera alors en phase G0.

Activation de la voie cycline D-CDK4/6 dans le cancer du sein

La voie cycline D-CDK4/6 de part son rôle central dans le cycle cellulaire est fréquemment activée dans les cancers notamment dans les cancers du sein. Il a été décrit que des signaux oncogéniques tels que PI3K/AKT/mTOR, MAPK, JAK, STAT, NF-κB participaient à l'activation du complexe cycline D-CDK4/6. Il a également été rapporté 16 % d'amplification de *CDK4*, 17 % d'amplification de *CDK6* et 49 % de perte de p16^{INK4A}. *CCDN1*, le gène codant pour la cycline D1, est amplifié dans 35 % des cancers du sein tandis que la protéine cycline D est surexprimée dans plus de 50 % des cas [3].

Enfin, il est intéressant de noter que la cycline D1 est particulièrement impliquée dans les formes lumineales. Il a été observé dans ce sous-type un niveau d'expression élevé de la cycline D1 et le signal médié par les œstrogènes participe à l'activation du promoteur de *CCDN1* [4]. Enfin, la cycline D1 est capable de se lier aux récepteurs aux œstrogènes et favorise leur activité transcriptionnelle [5].

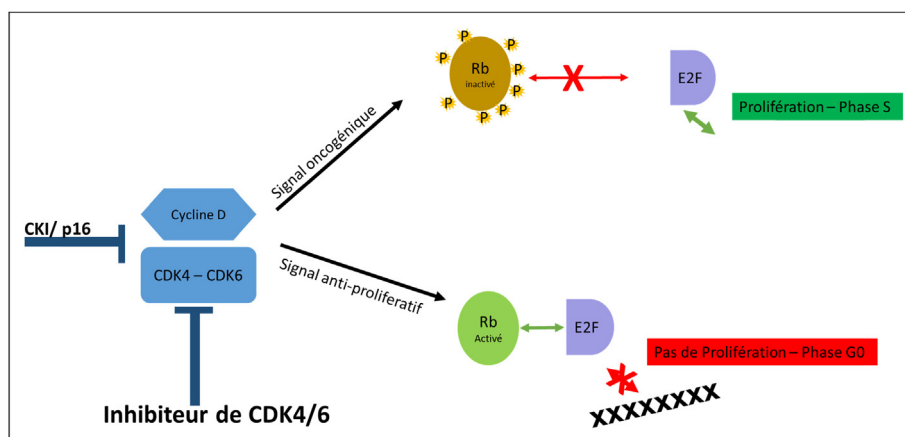


FIGURE 2

Voie de la cycline D/CDK4/6 et inhibiteur de CDK4/6. En cas de signal oncogénique : le complexe cycline D-CDK4/6 phosphoryle pRb qui est alors inactivée et relargue les facteurs de transcription tels que E2F nécessaires à la prolifération cellulaire. En cas de signal antiprolifératif, pRb est hypophosphorylée, ce qui permet son activation. Elle peut alors se lier et inhiber les facteurs de transcription. La cellule passera alors en phase G0. Les inhibiteurs de CDK4/6 permettent l'émission d'un signal antiprolifératif avec le blocage de la phosphorylation de Rb, la séquestration de facteurs de transcription et l'arrêt du cycle cellulaire

Les inhibiteurs du cycle cellulaire

Les CDKs apparaissent donc comme une cible thérapeutique intéressante du fait de leur rôle essentiel dans le cycle cellulaire. Au cours de ces dernières années, plusieurs inhibiteurs de CDK ont été développés.

Les inhibiteurs de CDK de 1^{re} génération

Trois molécules ont particulièrement été étudiées. Le flavopiridol, la roscovitine (également appelé seliciclib) et l'AT519. Ces premiers inhibiteurs peuvent être considérés comme des pan-inhibiteurs car relativement peu sélectifs. Leur développement n'a pas été poursuivi du fait d'un index thérapeutique étroit dû à une toxicité importante probablement liée à leur faible spécificité et une efficacité clinique limitée [6,7].

Les inhibiteurs de CDK de 2^e génération

Suite à l'écueil des inhibiteurs de 1^{re} génération, des composés ciblant spécifiquement certaines CDKs ont été développés. Trois molécules sont en cours d'évaluation clinique dans le cancer du sein : le palbociclib (PD-0332991), le ribociclib (LEE011) et l'abemaciclib (LY2835219). Il s'agit d'inhibiteurs réversibles qui agissent à de faibles concentrations nanomolaires. Ils sont composés d'une poche ATP qui lie avec une grande affinité et de manière spécifique les CDKs 4 et 6. Ils bloquent ainsi la phosphorylation de pRb, qui est alors activée et séquestre les facteurs de transcription E2F, ce qui induit un arrêt du cycle cellulaire [8] (figure 2). En plus de son action sur le CDK4/6, l'abemaciclib inhibe également l'activité de CDK9 [9].

Les principales études cliniques

Les études précoces

Les études de phase I d'escalade de dose ont permis de déterminer la dose maximale tolérée, la toxicité limitant la dose ainsi que la dose recommandée pour les études de phase II. Elles ont également permis de dresser un premier profil de tolérance de ces molécules.

Concernant le palbociclib, l'étude « first in man » conduite chez 47 patients a fait retenir la dose de 125 mg/j administrée pendant 21 jours suivi de 7 jours d'arrêt comme dose maximale tolérée et dose recommandée pour la phase II. La neutropénie fut l'unique toxicité dose-limitante observée. Une anémie et des effets secondaires non hématologiques tels que des troubles digestifs (diarrhées, nausées) de la fatigue, des arthralgies et une dyspnée ont également été rapportés [10].

Le ribociclib a été évalué dans une phase I au cours de laquelle 125 patients ont été traités. La dose maximale tolérée était de 900 mg/j et la dose recommandée pour les phases II était de 600 mg/j selon un schéma intermittent avec 21 jours de prise et 7 jours d'arrêt. Plusieurs toxicités dose-limitantes ont été observées : une neutropénie (4 %) mais également une thrombocytopénie asymptomatique (3 %) et un cas de mucite, d'embolie pulmonaire, d'une hyponatrémie ainsi qu'un allongement du QT corrigé asymptomatique. Les autres effets secondaires le plus souvent observés furent la fatigue (45 %), la neutropénie (43 %), les nausées (42 %), et des allongements asymptomatiques du QTc (9 % à la dose de 600 mg/j et 33 % pour les doses supérieures) [11].

La phase I de l'abemaciclib a inclus 75 patients et a évalué 2 schémas d'administration continue avec une ou deux prises quotidiennes. La dose maximale tolérée était de 200 mg/j pour le schéma en 2 prises et n'a pas été atteinte pour celui en prise unique. La toxicité dose-limitante fut la fatigue dans les 2 schémas de prise. Les principaux effets secondaires furent digestifs avec 52 % de diarrhées, 32 % de nausées, 21 % de vomissements et également des effets secondaires généraux avec 21 % de fatigue et hématologiques (19 % de neutropénies) [12].

Au total, bien que le profil de tolérance de ces 3 molécules diffère, la neutropénie apparaît comme une toxicité de classe, commune à l'ensemble de ces 3 molécules. Il s'agit d'une neutropénie réversible conséquence d'un effet cytotoxique médullaire sur les précurseurs neutrophiles [13]. Grâce à une administration intermittente 3 semaines sur 4, le palbociclib et le ribociclib permettent d'obtenir une récupération hématopoïétique. L'abemaciclib présente un profil de toxicité différent des 2 autres inhibiteurs de CDK4/6. Il est principalement associé à une toxicité digestive tandis que la neutropénie moins importante autorise une administration continue.

Les résultats des principales études de phases II et III

Le palbociclib

Le palbociclib est la molécule dont le développement clinique est le plus avancé (tableau I). Trois études PALOMA-1, 2 et 3 ont évalué son efficacité dans le cancer du sein métastatique.

L'étude PALOMA-1/TRIO-18 est la 1^{re} étude « preuve de concept ». Il s'agit d'une étude internationale de phase II randomisée ouverte qui a comparé l'association létrozole-palbociclib au létrozole en monothérapie. Elle s'adressait à des patientes ménopausées présentant un cancer du sein localement avancé ou métastatique exprimant les récepteurs hormonaux, ne surexprimant pas HER2 (HER2-), en 1^{re} ligne [14]. Les

patientes étaient hormonosensibles, de novo métastatique ou présentant une récurrence plus d'un an après la fin de l'hormonothérapie adjuvante par inhibiteur de l'aromatase. L'objectif principal était la survie sans progression (SSP). Initialement, 2 cohortes devaient être étudiées : la première exploratoire dans l'ensemble de la population RH+ et la 2^e dans une population enrichie avec une amplification de la cycline D1 (CCND1) et/ou une perte de p16 (CDKN2A ou INK4A). Cependant à la suite d'une analyse intermédiaire, il a été mis en évidence une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) de la première cohorte non sélectionnée sur les biomarqueurs. Le recrutement de la seconde cohorte a donc été arrêté et les résultats des 2 cohortes ont été analysés de façon globale. Au total, 165 patientes ont été randomisées selon un ratio 1:1. Environ la moitié des patientes dans chaque groupe n'avaient jamais reçu de traitement antérieur, tandis qu'un tiers avait reçu une hormonothérapie au stade précoce.

Après un suivi médian de 30 mois, il a été mis en évidence une amélioration de 10 mois de la survie sans progression (SSP) avec 20,2 mois (IC₉₅ : 13,8-27,5) pour le bras palbociclib-létrozole contre 10,2 mois (5,7-12,6) pour le bras létrozole seul (HR = 0,488, IC₉₅ : 0,319-0,748, $p = 0,0004$). Ce bénéfice était retrouvé dans tous les sous-groupes de patientes : quel que soit leur âge, que la maladie soit viscérale ou uniquement osseuse, que les patientes aient reçu ou non un traitement antérieur, qu'il s'agisse de carcinome canalaire ou lobulaire [15]. Quarante-trois pour cent des patientes traitées par le palbociclib ont obtenu une réponse clinique tandis que le taux de réponse avec le létrozole était de 33 %. Un bénéfice clinique a été observé dans 81 % des cas avec l'association palbociclib-létrozole contre 58 % dans le bras létrozole seul ($p = 0,0009$). Il s'agissait de réponses durables avec une médiane de durée de 20,3 mois pour le bras palbociclib contre 11,1 mois pour le létrozole seul. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative de la survie globale

TABLEAU I

Études du programme Paloma évaluant le palbociclib

Étude	Type	Indication	Effectif	Schéma	Résultats
Paloma-1	II R	1 ^{re} ligne Postménopause	165	Létrozole-palbociclib vs létrozole	SSP : 20,2 m vs 10,2 m, HR : 0,49, $p = 0,0004$ SG : 37,5 m vs 33,3 m Taux de réponse : 43 % vs 33 % Bénéfice clinique : 81 % vs 58 %
Paloma-2	III	1 ^{re} ligne Postménopause	666	Létrozole-palbociclib vs létrozole-placébo	SSP : 24,8 m vs 14,5 m, HR : 0,58, $p < 0,0001$ Taux de réponse : 42,1 % vs 34,7 % Bénéfice clinique : 84,9 % vs 70,3 %
Paloma-3	III	À partir 2 ^{re} ligne Pré- et postménopause	521	Fulvestrant-palbociclib vs fulvestrant-placébo	SSP : 9,2 m vs 3,8 m HR : 0,49, $p = 0,0004$ Taux de réponse : 19 % vs 9 % Bénéfice clinique : 67 % vs 40 %

IIR : phase II randomisée ; SSP : survie sans progression ; HR : hazard ratio ; SG : survie globale ; m : mois.

qui est de 37,5 mois dans le bras palbociclib contre 33,3 mois dans le bras létrozole seul (HR 0,813, IC₉₅ : 0,492–1,345 ; $p = 0,42$), cependant, cette étude ne possédait pas la puissance statistique nécessaire.

Concernant la tolérance, il a été observé plus d'événements indésirables notamment de grade 3–4 dans le groupe palbociclib-létrozole (88,2 % vs 32,4 %). L'effet secondaire le plus fréquemment rapporté est la neutropénie avec une incidence de 76 % contre 5 % pour tous les grades confondus et une incidence de 55 % contre 1 % pour les grades 3–4. Il s'agit d'une toxicité précoce, courte, fréquente et non cumulative. Le temps médian de survenue du 1^{er} épisode était de 20 jours, la médiane de durée de cette neutropénie de 7–8 jours et plus de la moitié des patients ont présenté au moins 3 épisodes de neutropénies au cours de leur prise en charge. Il est important de noter qu'environ la moitié des patientes ont eu un report, une pause, une réduction de dose mais seules 6 % des patientes ont dû interrompre définitivement le palbociclib. Enfin, aucun cas de neutropénie fébrile n'a été noté. Il a également été observé une augmentation de l'incidence des cas d'alopécie (22 % de grade 1), d'anémie et une tendance à l'augmentation de l'incidence des nausées et des arthralgies dans le bras palbociclib-létrozole.

Sur la base de ces résultats, le palbociclib a obtenu une autorisation de commercialisation aux États-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) et une étude d'enregistrement : l'étude PALOMA-2 a été initiée [16]. Il s'agit d'une étude de phase III en double insu qui a comparé dans la même population que celle de PALOMA-1 (1^{re} ligne, hormonosensible, de novo métastatique ou présentant une récurrence plus d'un an après la fin de l'hormonothérapie adjuvante par inhibiteur de l'aromatase) la combinaison palbociclib-létrozole à la combinaison létrozole-placebo selon un ratio de randomisation 2:1. Les premiers résultats ont été présentés récemment en juin 2016 au congrès de la société américaine de cancérologie (ASCO). Parmi les 666 patientes randomisées, un peu plus d'un tiers étaient de novo métastatique et près de la moitié présentaient une

maladie viscérale. Il s'agit d'une étude positive avec une amélioration de la SSP de 24,8 mois dans le bras létrozole-palbociclib versus 14,5 mois dans le bras létrozole-placebo (HR = 0,58 ; IC₉₅ : 0,46–0,72 ; $p < 0,0001$). Comme dans PALOMA-1, ce bénéfice est observé dans tous les sous-groupes. Le profil de tolérance est identique à celui observé dans l'étude PALOMA-1 avec une augmentation des neutropénies : 66 % de grade 3–4 dans le bras palbociclib et 1,8 % de neutropénies fébriles contre 1 % dans le bras létrozole sans fièvre associée.

L'étude PALOMA-3 a évalué l'intérêt d'un autre partenaire du palbociclib : le fulvestrant, un *selective estrogen receptor downregulator* (SERD) en situation d'hormonorésistance [17]. Il s'agit d'une étude de phase III qui a comparé chez 521 patientes, RH+, HER2– l'association palbociclib-fulvestrant au placebo-fulvestrant. La randomisation était réalisée selon un ratio 2:1. Sur l'ensemble de l'effectif, 21 % des patientes n'étaient pas ménopausées et ont été traitées par un agoniste de la LH-RH. Dans ce contexte d'hormonorésistance et de lignes avancées (une ligne de chimiothérapie antérieure dans un tiers des cas et 2 lignes d'hormonothérapie dans 35–40 % des cas), le palbociclib a permis d'améliorer significativement la survie sans progression : 9,5 mois versus 4,6 mois (HR = 0,46, IC₉₅ : 0,36–0,59 ; $p < 0,001$). Un bénéfice clinique a été observé chez 67 % des patientes avec le palbociclib contre 40 % dans le bras fulvestrant seul. Le profil de tolérance est comparable à celui observé au cours des autres études PALOMA. L'effet secondaire le plus fréquent reste la neutropénie avec 65 % de grade 3–4 et 1 % de neutropénie fébrile versus seulement 1 % dans le bras fulvestrant. Il est important de noter que malgré l'augmentation de l'incidence des effets secondaires, la qualité de vie des patientes du bras expérimental se révèle supérieure à celle des patients du bras standard et que la dégradation de leur qualité de vie survient plus tardivement [18].

Le ribociclib

L'étude Monaleesa-2 est l'étude pivotale de phase III de même schéma que Paloma-2 (tableau II). Elle a comparé en 1^{re} ligne l'association ribociclib-létrozole à l'association létrozole-

TABLEAU II
Études du programme Monaleesa évaluant le ribociclib

Étude	Type	Indication	Effectif	Schéma	Objectif principal
Monaleesa-1	II R	Néoadjuvant Stade II ou III	120	Létrozole-ribociclib vs létrozole	Objectif principal : taux de réponse du cycle cellulaire
Monaleesa-2	III	1 ^{re} ligne Postménopause	668	Létrozole-ribociclib vs létrozole-placebo	SSP : 14,7 m (bras contrôle)/médiane SSP non atteinte bras ribociclib
Monaleesa-3	III	1 ^{re} et 2 ^e ligne	660	Fulvestrant-ribociclib vs fulvestrant-placebo	SSP
Monaleesa-7	III	1 ^{re} ligne Préménopause	660	Tamoxifène-IANS-goséréline vs tamoxifène-IANS	SSP

IIR : phase II randomisée ; SSP : survie sans progression ; IANS : inhibiteur de l'aromatase non-stéroïdien.

TABLEAU III
Études du programme Monarch évaluant le ribociclib

Étude	Type	Indication	Effectif	Schéma	Résultats et objectif principal
Monarch-1	II	2 ^e ligne et plus	132	Abémaciclib	SSP : 6 mois SG : 18 mois TRO : 20 % ; bénéfice clinique : 42 %
Monarch-2	III	1 ^{re} ligne ou 2 ^e l max Pas de chimiothérapie antérieure	630	Fulvestrant-abémaciclib vs fulvestrant-placébo	SSP
Monarch-3	III	1 ^{re} ligne	450	IANS-abémaciclib vs IANS-placébo	SSP

SSP : survie sans progression ; SG : survie globale ; TRO : taux de réponse objective ; IANS : inhibiteur de l'aromatase non-stéroïdien.

placebo. Au total, 668 patientes ménopausées ont été randomisées selon un ratio 1:1. En mai 2016, cette étude a été interrompue précocement suite aux résultats d'une analyse intermédiaire planifiée. Les premiers résultats ont été présentés à l'ESMO de la même année. Avec un suivi médian de 15,3 mois, il a été observé une médiane de survie sans progression de 14,7 mois dans le bras contrôle tandis que la médiane n'a pas été atteinte dans le bras expérimental ($p = 3,29^{10-6}$) (HR : 0,56 [0,429–0,720]). Soixante pour cent de la population présentait une atteinte viscérale tandis que 22 % n'avait qu'une atteinte osseuse. La tolérance était acceptable et attendue avec essentiellement des neutropénies dans le bras ribociclib avec 59 % de grade 3–4 et 1,5 % de neutropénie fébrile contre 0,9 % dans le bras placebo et aucune neutropénie fébrile. Il est important de noter que le traitement n'a été interrompu en raison d'effets secondaires que dans 7,5 % des cas avec le ribociclib et dans 2,1 % dans le bras placebo [19].

L'abémaciclib

Trois études évaluent l'abémaciclib en situation métastatique (tableau III). Les études Monarch-2 et 3 sont toujours en cours, tandis que les résultats de l'étude Monarch-1 ont été présentés à l'ASCO 2016. Il s'agit d'une phase II qui a évalué l'intérêt de l'abémaciclib en monothérapie chez 132 patientes en 2^e ligne et plus. Chez ces patientes multitraitées, l'abémaciclib en monothérapie a permis d'obtenir une réponse objective dans 19,7 % des cas, un bénéfice clinique dans 42 % des cas. La SSP était de 6 mois et la survie globale de 18 mois. Les principaux effets secondaires furent la diarrhée (20,6 %) et la neutropénie (10,6) [20].

Les études en cours

De nombreux essais évaluant des associations avec des inhibiteurs de CDK4/6 sont en cours (tableau IV).

En situation métastatique

Le palbociclib

L'étude PEARL est une étude de phase III qui compare l'association palbociclib-hormonothérapie (fulvestrant ou exemestane) à la capécitabine chez des patientes résistantes à un inhibiteur

de l'aromatase non-stéroïdien. Il s'agit de la première étude qui compare directement ces 2 approches thérapeutiques (chimiothérapie/inhibiteur de CDK-hormonothérapie) (NCT02028507). L'étude Parsifal est une étude de phase II randomisée posant la question du meilleur partenaire à associer au palbociclib en 1^{re} ligne : le létrozole ou le fulvestrant (NCT02491983).

Le ribociclib

Plusieurs études sont en cours dans le cadre du programme Monaleesa qui évaluent l'association du ribociclib à une hormonothérapie. L'étude Monaleesa-3 compare l'association ribociclib-fulvestrant au fulvestrant en 1^{re} ou 2^e ligne tandis que l'étude Monaleesa-7 évalue en 1^{re} ligne l'intérêt du ribociclib associé à une hormonothérapie (le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien) et la goséréline chez des patientes préménopausées (NCT02422615, NCT02278120).

L'abémaciclib

Deux études de phase III sont en cours. L'étude Monarch-2 compare l'association abémaciclib-fulvestrant au fulvestrant en monothérapie chez des patientes ménopausées peu traitées en situation avancée (une ligne maximum d'hormonothérapie et pas de chimiothérapie). Six cent trente patientes devraient être randomisées selon un ratio 2:1 (NCT02107703). L'étude Monarch 3, quant à elle, évalue en 1^{re} ligne l'association de l'abémaciclib à un inhibiteur de l'aromatase non-stéroïdien. Un effectif de 450 patientes devrait être randomisé selon un ratio 2:1 (NCT02246621).

Des données précliniques et cliniques suggèrent que l'abémaciclib est capable de traverser la barrière cérébro-méningée [21]. Cette caractéristique est à l'origine d'une phase II en cours qui évalue l'abémaciclib chez des patientes présentant des métastases cérébrales d'une maladie RH+, HER2– ou HER2+ (NCT02308020).

En situation néo-adjuvante et adjuvante

Le palbociclib

L'étude Néopal

Il s'agit d'une étude de phase II randomisée en situation néo-adjuvante. Elle compare l'association létrozole-palbociclib à une

TABLEAU IV
Études en cours de phases II et III

Étude	Type	Indication	Effectif	Schéma	Objectif principal
Situation métastatique					
Palbociclib					
Pearl	III	Hormonorésistance	348	Palbociclib-hormonothérapie vs capécitabine	SSP
Parsifal	III	1 ^{re} ligne	304	Palbociclib-ulvestrant vs palbociclib- létrozole	SSP
Ribociclib					
Monaleesa-3	III	1 ^{re} et 2 ^e ligne	660	Fulvestrant-ribociclib vs fulvestrant-placébo	SSP
Monaleesa-7	III	1 ^{re} ligne Préménopause	660	Tamoxifène-IANS-goséréline vs tamoxifène-IANS	SSP
Abémaciclib					
Monarch-2	III	1 ^{re} ligne ou 2 ^e ligne max Pas de chimiothérapie antérieure	630	Fulvestrant-abémaciclib vs fulvestrant-placébo	SSP
Monarch-3	III	1 ^{re} ligne	450	IANS-abémaciclib vs IANS-placébo	SSP
NCT02308020	II	RH+, HER2- et RH+, HER2+ M+ cérébrales	120	Abémaciclib	Taux de réponse objective cérébrale
Situation néoadjuvante/adjuvante					
Palbociclib					
Pallas	III	Adjuvant	4600	Hormonothérapie - albociclib 2 ans vs hormonothérapie	Survie sans maladie infiltrante
Penelope-B	III	Adjuvant Maladie résiduelle post-néoadjuvant	1100	Palbociclib vs placebo	Survie sans maladie infiltrante
Neopal	II	Néoadjuvant	132	Palbociclib-létrozole vs 3FEC-3Doxetaxol	Réponse tumorale pathologique
Ribociclib					
Monaleesa-1	II	Néoadjuvant	120	Létrozole-ribociclib vs létrozole	Taux de réponse cycle cellulaire

SSP : survie sans progression ; SG : survie globale ; IANS : inhibiteur de l'aromatase non-stéroïdien.

chimiothérapie séquentielle de type 3FEC-3 Docetaxel chez des patientes ménopausées à risque faible ou intermédiaire selon le score PAM50 (NCT02400567).

Les études Pallas et Penelope

Il s'agit de 2 études de phase III en situation adjuvante. L'étude Pallas évalue l'intérêt d'ajouter du palbociclib pendant 2 ans à l'hormonothérapie adjuvante standard tandis que l'étude Penelope-B s'adresse plus particulièrement aux patientes à haut risque de rechute qui présentent un résidu tumoral après une chimiothérapie néo-adjuvante (NCT02513394, NCT01864746).

Le ribociclib

L'étude de phase II randomisée Monaleesa-1 compare en situation néo-adjuvante l'association ribociclib-létrozole au létrozole en monothérapie chez 120 patientes présentant un cancer RH+, HER2- de stade II ou III. L'objectif principal est le taux de

réponse évalué sur le cycle cellulaire et l'objectif secondaire est l'évaluation de la tolérance.

Études précoces

Maladie HER2+

Il existe un réel rationnel biologique pour évaluer les inhibiteurs de CDK 4/6 dans les sous-types HER2+ (tableau V). En effet, d'une part, la voie cycline D-CDK4/6 est fréquemment activée dans ce sous-type et, d'autre part, les lignées cellulaires HER2+ s'avèrent particulièrement sensibles aux d'inhibiteurs de CDK4/6 en monothérapie ou en association à des molécules anti-HER2 + [22,23]. Une phase Ib est en cours pour évaluer la tolérance de l'association du palbociclib avec le TDM-1 (NCT01976169).

TABLEAU V
Études en cours de phase I en cours

Étude	Type	Indication	Schéma
Palbociclib			
NCT01976169	IB	HER2+	Palbociclib-TDM1
Ribociclib			
NCT01872260	IB		Ribociclib-létrozole-alpelisib
NCT01857193	IB		Ribociclib-exemestane-évérolimus
NCT02088684	IB		Ribociclib-fulvestrant-buparlisib/alpelisib

Voie PI3K/AKT/mTOR

Il a été mis en évidence que la voie PI3K/AKT/mTOR participe à la régulation de l'activité du complexe cycline D-CDK4/6 [24]. Trois études de phase Ib sont en cours avec le ribociclib en association avec une hormonothérapie et un inhibiteur de cette voie. La première évalue le triplet ribociclib-létrozole-alpelisib (BYL719), un inhibiteur de PI3K spécifique de la sous-unité alpha, la seconde le triplet ribociclib-exemestane-évérolimus et la troisième le triplet ribociclib-fulvestrant-buparlisib (BKM 120, un pan PI3K inhibiteur) ou alpelisib (NCT01872260, NCT01857193, NCT02088684).

Les défis

Vers de nouveaux standards dans la maladie RH+

Aujourd'hui, tous les consensus (ESMO, ASCO, Saint-Paul de Vence...) valident la place centrale de l'hormonothérapie dans les cancers RH+ en l'absence de crise viscérale. Les excellents résultats obtenus avec les inhibiteurs de CDK4/6 devraient très probablement modifier nos référentiels.

Le palbociclib fut le premier à apparaître comme un partenaire de choix de l'hormonothérapie que ce soit en 1^{re} ligne avec le létrozole (étude Paloma-2) ou en lignes avancées avec le fulvestrant (l'étude Paloma-3). Cette approche a été validée par l'étude Monaleesa 2 qui a confirmé l'intérêt de l'association ribociclib-létrozole en 1^{re} ligne. Les études du programme Monarch devraient également préciser la place de l'abemaciclib. L'ensemble de résultats d'ores et déjà disponibles fait des inhibiteurs de CDK4/6 des molécules incontournables de la prise en charge de la maladie RH+ qui devraient faire partie de nos nouveaux standards.

Des questions en suspens

Biomarqueurs

Aucune des études exploratoires réalisées à la recherche de biomarqueurs prédictifs de la réponse aux inhibiteurs de CDK4/6 ne s'est avérée concluante jusqu'à présent. Dans l'étude Paloma 1, la population présentant une amplification de la

cycline D1 (*CCND1*) et/ou une perte de p16 (*CDKN2A* ou *INK4A*) n'avait pas un meilleur pronostic que la population générale. Le statut mutationnel PI3K ou ESR1 n'a pas mis en évidence de réponse différente au palbociclib dans l'étude Paloma-3 [25]. À ce jour, l'unique facteur prédictif de réponse demeure l'expression des récepteurs hormonaux.

Conduite à tenir en cas d'échappement

Les inhibiteurs de CDK4/6 vont très probablement dans un avenir proche occuper une place prépondérante dans nos stratégies de prise en charge. Bien qu'ils améliorent significativement le pronostic des patients, les réponses observées ne sont pas définitives et l'ensemble des patients présentent une progression tumorale. Il est donc important d'étudier les mécanismes d'échappement à ces molécules afin de proposer un traitement adapté à progression.

Conclusion

Les résultats des études cliniques des inhibiteurs de CDK4/6 représentent une avancée majeure dans la prise en charge des cancers du sein hormonodépendants. Le palbociclib est le chef de file de cette classe. À la fois efficace et bien toléré, il permet de réduire de 42 % le risque de progression en 1^{re} ligne et de 51 % dans les lignes avancées.

De nombreuses études sont en cours en situation métastatique mais également adjuvante et néo-adjuvante et leurs résultats devraient nous permettre de préciser la place de ces traitements dans nos stratégies. Plusieurs éléments restent à définir tels que l'évaluation des séquences thérapeutiques ou encore l'identification de biomarqueurs. Cependant, on peut d'ores et déjà affirmer que les inhibiteurs de CDK 4/6 seront des molécules incontournables dans le cancer du sein.

Déclaration de liens d'intérêts : Véronique Dieras : advisory boards : Novartis Pfizer Lilly Roche Genentech et Abbvie.
Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Vanacker H, Bally O, Kassem L, Tredan O, Heudel P, Bachelot T. Advanced luminal breast cancer (hormone receptor-positive, HER2 negative): New therapeutic options in 2015. *Bull Cancer* 2015;102(6 Suppl. 1): S47-52.
- [2] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144: 646-74.
- [3] Cancer genome atlas network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61-70.
- [4] Gillett C, Fantl V, Smith R, Fisher C, Bartek J, Dickson C, et al. Amplification and overexpression of cyclin D1 in breast cancer detected by immunohistochemical staining. *Cancer Res* 1994;54:1812-7.
- [5] Musgrove EA, Caldon CE, Barraclough J, Stone A, Sutherland RL. Cyclin D as a therapeutic target in cancer. *Nat Rev Cancer* 2011;11:558-72.
- [6] Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discovery* 2015;2:130-46.
- [7] Rizzolio F, Tuccinardi T, Caligiuri I, Lucchetti C, Giordano A. CDK inhibitors: from the bench to clinical trials. *Curr Drug Targets* 2010;3:279-90.
- [8] Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, Elliott WL, Meade M, Trachet E, et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther* 2004;3:1427-38.
- [9] Gelbert L, et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent antitumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs* 2014;32:825-37.
- [10] Flaherty KT, Lorusso PM, Demichele A, Abramson VG, Courtney R, Randolph SS, et al. Phase I, dose-escalation trial of the oral cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor PD 0332991, administered using a 21-day schedule in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:568-76.
- [11] Infante JR, Cassier PA, Gerecitano JF, Witteveen PO, Chugh R, Ribrag V, et al. A phase I study of the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor ribociclib (LEE011) in patients with advanced solid tumors and lymphomas. *Clin Cancer Res* 2016. pii: clincanres.1248.2016. [Epub ahead of print].
- [12] Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, Tolcher AW, Goldman JW, Gandhi L, et al. Efficacy and safety of abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6, for patients with breast cancer, non-small cell lung cancer, and other solid tumors. *Cancer Discov* 2016;6:740-53.
- [13] Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, et al. Mechanistic investigation of bone marrow suppression associated with palbociclib and its differentiation from cytotoxic chemotherapies. *Clin Cancer Res* 2016;22:2000-8.
- [14] Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:25-35.
- [15] Finn RS, Crown JP, Ettl J, Schmidt M, Bondarenko IM, Lang I, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res* 2016;28(18):67.
- [16] Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2-advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl. abstr 507).
- [17] Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015 16;373:209-19.
- [18] Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016;27:1047-54.
- [19] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738-48.
- [20] Dickler M, Tolaney S, Rugo H, Cortes J, Diéras V, Patt D, et al. MONARCH1: results from a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as monotherapy, in patients with HR+/HER2- breast cancer, after chemotherapy for advanced disease. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl. abstr 510).
- [21] Raub TJ, Wishart GN, Kulanthaivel P, Staton BA, Ajamie RT, Sawada GA, et al. Brain exposure of two selective dual CDK4 and CDK6 inhibitors and the antitumor activity of CDK4 and CDK6 inhibition in combination with temozolomide in an intracranial glioblastoma xenograft. *Drug Metab Dispos* 2015;43:1360-71.
- [22] Bowe DB, Kenney NJ, Adereth Y, Maroulakou. Suppression of neu-induced mammary tumor growth in cyclin D1 deficient mice is compensated for by cyclin E. *Oncogene* 2002;21:291-8.
- [23] Witkiewicz AK, Cox D, Knudsen ES. CDK4/6 inhibition provides a potent adjunct to Her2-targeted therapies in preclinical breast cancer models. *Genes Cancer* 2014;5:261-72.
- [24] Lange CA, Yee D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:C19-24.
- [25] Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:425-39.



ARLTS1, potential candidate gene in familial aggregation of hematological malignancies

Walid Sabri Hamadou¹, Sawsen Besbes¹, Rahma Mani¹, Violaine Bourdon², Yosra Ben Youssef^{1,3}, Béchir Achour³, Haifa Regaieg³, François Eisinger⁴, Véronique Mari⁵, Paul Gesta⁶, Hélène Dreyfus⁷, Valérie Bonadona⁸, Catherine Dugast⁹, Hélène Zattara¹⁰, Laurence Faivre¹¹, Testsuro Noguchi², Abderrahim Khelif^{1,3}, Hagay Sobol², Zohra Soua¹

Received 23 September 2016

Accepted 19 October 2016

Available online: 17 November 2016

1. Université de Sousse, faculté de médecine de Sousse, laboratoire de Biochimie, UR « biologie moléculaire des leucémies et lymphomes », avenue Mohamed Karoui, 4000 Sousse, Tunisia
2. Institut Paoli-Calmettes, département d'oncologie génétique, de prévention et dépistage, 232, boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France
3. Service d'hématologie clinique, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisia
4. Institut Paoli-Calmettes, centre de lutte contre le cancer, département d'anticipation et de suivi du cancer, 232, boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France
5. Centre de lutte contre le cancer, centre Antoine-Lacassagne, service d'oncologie génétique, 33, avenue de Valombrese, 06100 Nice, France
6. Centre hospitalier Georges-Renon, service oncogénétique pour la consultation oncogénétique régionale Poitou-Charentes, 79021 Niort, France
7. Institut Sainte-Catherine, 250, chemin de Baigne-Pieds, 84918 Avignon cedex 9, France
8. Centre Léon-Bérard, unité de génétique épidémiologique, 28, prom. Léa-et-Napoléon-Bullukian, 69008 Lyon, France
9. Centre Eugène-Marquis, avenue de la Bataille-Flandres-Dunkerque, 35000 Rennes, France
10. Hôpital de la Timone, département de génétique, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille, France
11. CHU de Dijon, hôpital d'Enfants, 14, rue Paul-Gaffarel, 21079 Dijon, France

Correspondence:

Walid Sabri Hamadou, université de Sousse, faculté de médecine de Sousse, laboratoire de Biochimie, UR « biologie moléculaire des leucémies et lymphomes », avenue Mohamed Karoui, 4000 Sousse, Tunisia.
walid_sabrimail@yahoo.fr

Keywords

ARLTS1

Familial hematological malignancy
Solid tumors

Summary

Introduction > Genetic predisposition to familial hematological malignancies was previously described through several epidemiological analyses, but the genetic basis remains unclear. The tumor-suppressor *ARLTS1* gene was previously described in sporadic hematological malignancies and familial cancer context.

Methods > In this study, we sequence the *ARLTS1* gene in 100 patients belonging to 88 independent Tunisian and French families.

Results > After gene sequencing, we report 8 genetic variations, most of which were previously reported in several cancer forms. The most common variants were W149X and C148R and were previously associated to B-cell chronic lymphocytic leukemia and to high-risk of familial breast cancer.

Mots clés*ARLTS1*Hémopathies malignes
familiales

Tumeurs solides

Conclusions > These results emphasize the fact that *ARLTS1* gene mutations can be considered as a potential predisposing factor in familial hematological malignancies and other several cancer forms.

Résumé***ARTS1* : gène candidat potentiel dans les agrégations familiales des hémopathies malignes**

Introduction > Des études épidémiologiques ont bien montré la présence d'une prédisposition génétique aux hémopathies malignes familiales, mais la base génétique reste encore mal connue. Le gène suppresseur de tumeur *ARLTS1* a été déjà décrit dans les hémopathies malignes sporadiques ainsi que dans les agrégations familiales de cancer.

Méthodes > Dans cette étude, nous avons séquencé le gène *ARLTS1* chez 100 patients appartenant à 88 familles tunisiennes et françaises indépendantes.

Résultats > Nous rapportons 8 variants génétiques, dont la plupart ont été déjà signalés dans plusieurs formes de cancer. Les variants les plus récurrents trouvés sont W149X et C148R qui étaient associés aux leucémies lymphoïdes chroniques de type B et au cancer du sein familial à haut risque.

Conclusions > Ces résultats mettent en évidence le fait que les mutations du gène *ARLTS1* peuvent être considérées comme des facteurs de prédisposition potentiels aux hémopathies malignes familiales et diverses autres formes de tumeurs solides.

Introduction

Several studies have established that familial history of hematologic malignancy were associated with high risk factor of hematological malignancies (HM). The genetic basics of this familial aggregation are still not clear due to rare reported cases. Most studies focus on major subtypes of familial aggregation such as Hodgkin lymphoma (HL), chronic lymphocytic leukemia (CLL) and acute myeloid leukemia (AML) in which aggregation is more evident. In other hand, several studies showed that myeloma and HL are a risk factor for the development of HM [1-5]. However, collections of large families with multiple cases of varied types of HMs are rarely described in the literature [1]. Few predisposing genes have been identified, among which *RUNX1* and *CEBPA* have been described as predisposing genes to acute myeloid leukemia (AML). In previous studies, we have already found several genes variants involving *CEBPA* [6], *PRF1* [7] and *ASXL1* [8] which has insight us to target more genes that may be implicated in familial hematological malignancies (FHM) processes.

The low-penetrance candidate gene *ARLTS1* (ADP ribosylation factor-like tumor suppressor gene 1), was described as putative tumour-suppressor gene, and was reported to be associated to several cancer forms [9-13].

The *ARLTS1* called also *ARL11* gene is located in chromosome 13q14.2, composed of two exons and encodes a protein member of Ras super-family with 196 amino acids involved in apoptotic signaling and several regulatory pathways [14].

The locus area of 13q in which locate *ARLTS1* gene was widely evoked in several cancers including solid tumor and HM [15]. The most common *ARLTS1* variants reported were: Trp149Stop and Cys148Arg and has been shown to predispose to several cancers forms [16-23], especially B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) [9], and high-risk familial breast cancer [11]. These findings raise the possibility that *ARLTS1* might be a potential candidate gene in familial aggregation of HM which has never been demonstrated previously. In this study, we evaluate the mutational status of *ARLTS1* gene in Tunisian and French populations.

Matériel and methods**Patients**

We recruited 100 patients belonging to 88 independent families: 12 Tunisian and 75 French families via a French national cooperative network focusing on FMH and through the GenHeMiNTERM/DGRS Franco-Tunisian project.

The hematological malignancies cases include chronic or acute, lymphoid or myeloid leukemias, Hodgkin's or non Hodgkin's lymphomas and myeloproliferative or myelodysplastic syndromes. The studied cohort consists of 82 patients belonging to 71 familial forms of hematological malignancies (at least two cases of hematological malignancies with or without solid tumors in first, second or third degree relatives); 17 patients from 17 families with aggregation of tumors including one case of hematological malignancy in first, second or third degree

TABLE I
Screening results of the *ARLTS1* gene and alleles frequencies in 88 independent families

Nucleotide change	Amino acid change	Rs number	SIFT score	Poly-Phen2	Effect	Context	Diagnosis	Allele frequency in the studied population	Allele frequency (ExAc database)
c.194G>T	Gly65Val	rs117251022	0	1	Deleterious	FHM	NHL	0.005	0.0022
c.G297A	Ser99Ser	rs3803186	0.475	–	Tolerated	FHM/ST	ALL; breast cancer	0.02	0.079
c.392C>T	Pro131Leu	rs147120792	0.24	0.958	Deleterious	FHM	ALL; HL; MM	0.02	0.03
c.442T>C	Cys148Arg	rs3803185	0.521	0.001	Tolerated	FHM/ST	NHL; HL; AML; MDS; CLL Breast cancer Colon cancer Lung cancer	0.315	0.39
c.446G>A	Trp149X	rs755100942	–	–	Unknown	FHM	AML	0.005	0.009
c.446G>C	Trp149Ser	rs150887497	0	1	Deleterious	ST	Breast cancer	0.005	8.238e–06
c.407G>C	Arg136Thr	rs759152923	–	–	Unknown	FHM	HL	0.005	0.000008
c.570C>T	Arg190Arg	rs35363768	1	–	synonymous	FHM	CLL; NHL	0.01	0.005

FHM: familial hematological malignancies; ST: solid tumor; NHL: non hodgkinien lymphoma; ALL: acute lymphoblastic leukemia; HL: Hodgkin's lymphoma; MM: multiple myeloma; AML: acute myeloid leukemia; MDS: myelodysplastic syndromes; CLL: chronic lymphocytic leukemia.

relatives and 1 patient who had a multiple primitive tumor with hematological malignancy but without familial history. Informed consent was obtained from the patients, relevant family members (healthy relatives) or their legal guardian as required by the Helsinki declaration.

DNA extraction

The *ARLTS1* gene screening was performed on genomic DNA extracted from peripheral blood cells obtained during complete remission as defined by standard protocols of treatment of each pathology. Genomic DNA was extracted from whole blood with the EZ1 DNA tissue kit (*Qiagen, Hilden, Germany*) according to the manufacturer's instructions. When no peripheral blood was available, tumoral DNA was prepared from paraffin embedded sections when it is possible.

ARLTS1 sequencing

The amplified PCR products were column-purified and both strands were sequenced using the BigDye terminator cycle sequencing ready reaction Kit v1.1 (*Applied Biosystems – Foster City, USA*) and loaded onto an ABI Prism 3500 sequencer (*Applied Biosystems*). The sequence chromatograms obtained were compared with the published human *ARLTS1* genes sequences using the SeqScape software program v2.5 (*Applied Biosystems*).

We used the Exome aggregation consortium (ExAC), Cambridge, MA (URL: <http://exac.broadinstitute.org>) to compare alleles frequencies in general population.

In silico analysis

The sorting intolerant from tolerant (SIFT) method predicts that the substituted amino acid may affect protein function based on

sequence homology and the physical properties of amino acids. Normalized probabilities of substitutions are calculated under default settings and probabilities ≤ 0.05 are taken to be deleterious [24].

We used also polymorphism phenotyping v2 (PolyPhen-2) tool to predict the impact of amino acids substitutions on the structure and function of ARL11 protein based on phylogenetic and structural information characterizing the obtained genetic variation [25].

Results

The screening of *ARLTS1* gene was conducted in 100 probands identified in familial cancer clusters belonging to French and Tunisian populations. The results of *ARLTS1* screening are summarized in (table I, figure 1).

Based on comparisons between sequences alignments, we report 8 sequence variations among them one nonsense mutations Trp149X, five non-synonymous substitutions: Cys148Arg, Trp149Ser, Pro131Leu, Gly65Val and Arg136Thr and two synonymous variants: Ser99Ser and Arg190Arg.

The *in silico* analysis was enrolled for each found variant using SIFT scoring and PolyPhen2. The frequencies were compared to ExAC Data base. Results are reported in (table I).

Discussion

ARLTS1 is reported as a low-penetrance tumor suppressor gene [26] and several mutations involving this gene were described in association to sporadic and familial cases of cancer as breast, colon, lung, melanoma, bladder, and blood cancers. Investigating mutations in genes involved in several forms of familial

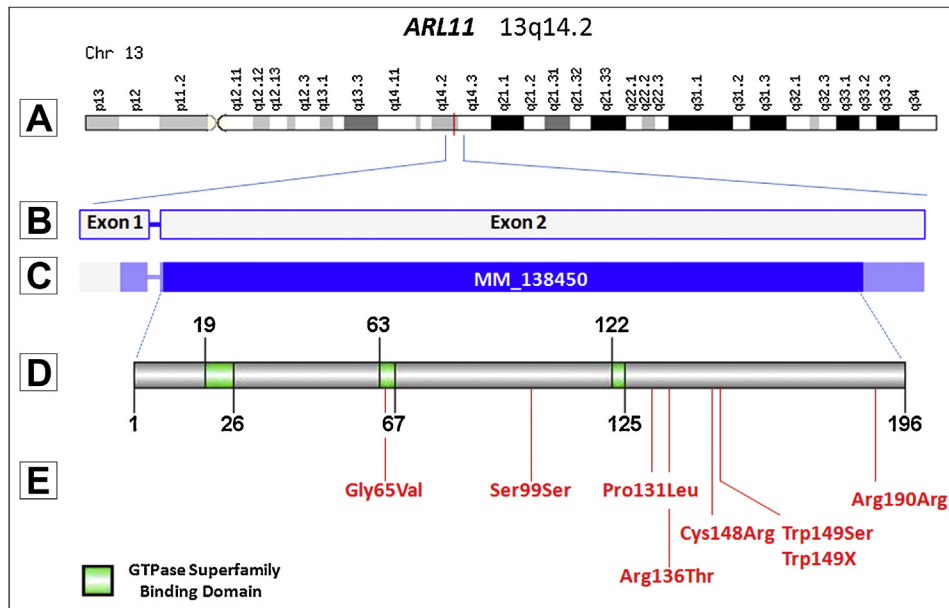


FIGURE 1
Distribution of *ARLTS1* genetic variation along the protein. A. The localization of the *ARLTS1* gene on chromosome region 13q14.2. B. The exon structure. C. The transcript region (MM_138450). D. The *ARLTS1* protein with its conserved motifs of GTPase superfamily binding domain

cancers allows a better screening and anticipation of individuals with high predisposition risk to cancer. Most of these mutations occur in low-penetrance genes with pleiotropic effect such as the *ARLTS1* gene.

In this study, we targeted, for the first time, the *ARLTS1* gene in FHM including several forms of blood cancer and solid tumors. The screening results of *ARLTS1* gene, showed 8 mutational variations. The most common variant found in our patients is C148R including several hematological malignancies and solid tumor forms. This variation was mostly reported in association with breast cancer and with an increased risk of melanoma [11,12]. In our cases, 15% of breast cancer cases which co-segregate with hematological malignancies forms harbored the C148R. According to *in silico* analysis, this mutation is probably damaging and causes electrostatic repulsion and breakage of a disulfide bond in the protein and leads to changes in its secondary structure and solvent accessibility [10]. Gabrielle et al. reported CLL cases with several kinds of *ARLTS1* gene mutations [13]. In our study, among 10 patients diagnosed with CLL, 5 cases harbored the C148R variation.

It is very important to note that an excess of heterozygosity is observed among the patients harboring the C148R mutation. To explain this observation, many studies had suggested a heterosis phenomenon indicating a heterozygous advantage in the studied populations [12,27,28]. Actually, the anti-apoptotic effect generated by the C148R variation may have an impact on the immune system and may provide a protective effect among the carriers [12]. However, the same variation may decrease the anti-tumor defense mechanism and lead to tumorigenesis.

The W149X was found in one case diagnosed with acute myeloblastic leukemia. In literature, it was found associated to many familial cancers including CLL, pancreatic, melanoma, prostate, and breast cancers compared with control population. This variation is so likely to be pathogenic since it causes the C-terminal loss of 25 highly conserved amino acids of the *ARLTS1* protein, which offers an anti-apoptotic effect to the truncated *ARLTS1* protein and therefore predisposes to cancer either by reduction of its normal apoptotic function or by its instability [9,13].

Both W149X and C148R variants are located in the same domain, which is important for the normal function of the protein [29]. This may explain the fact that those variants are frequently associated to many familial cancer forms.

The Gly65Val variant was found in only one French case diagnosed with Non-hodgkinien lymphoma. This variation is situated in an important domain for the communication of the N-terminus of the protein with the nucleotide-binding site [28,30] (figure 1). It could, therefore, hamper the normal tumor-suppressor function of the protein.

As for the rest of the found mutations (Trp149Ser and Pro131Leu), *in silico* investigations suggests the deleterious effect of these variations.

Concerning Arg136Thr variation and synonymous substitutions (Ser99Ser and Arg190Arg), they were described with low frequency in general population and were not targeted in association studies.

As was reported in literature, *ARLTS1* is considered as a low-penetrance multi-organ cancer susceptibility gene [9–13]. However, some authors suggest that the found variations are an

epiphenomenon that occurs secondly to other cancer-causing events [9,26].

In this study, we do not report novel *ARLTS1* mutations, but we report previously described variations that were strongly associated to several cancer forms. The fact that we report these variations in several forms of HM for the first time in familial aggregations context, strengthens the hypothesis of *ARLTS1* involvement as potential candidate gene in cancer development. Our results taken together with the literature empower the fact that mutations in the *ARLTS1* gene are a predisposing factor to several forms of cancers including FHM which is investigated for the first time in our study.

Mutations in the *ARLTS1* gene could enable the screening of predisposing patients to cancer and allows the detection of at-risk cases in order to perform a better genetic counseling.

Acknowledgements: this work was supported by *la Société française d'hématologie, le Groupe génétique et cancer* and *Institut national du cancer (INCa)* and the *Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique Tunisie*. It is a part of the GenHem Inserm/DGRS project.

Disclosure of interest: the authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Shpilberg O, Modan M, Modan B, Chetrit A, Fuchs Z, Ramot B. Familial aggregation of haematological neoplasms: a controlled study. *Br J Haematol* 1994;87(1):75–80.
- [2] Grosbois B, Jegou P, Attal M, Payen C, Rapp MJ, Fuzibet JG, et al. Familial multiple myeloma: report of fifteen families. *Br J Haematol* 1999;105(3):768–70.
- [3] Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, Hemminki K. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish family-cancer database. *Blood* 2004;104(6):1850–4.
- [4] Segel GB, Lichtman MA. Familial (inherited) leukemia, lymphoma, and myeloma: an overview. *Blood Cells Mol Dis* 2004;32(1):246–61.
- [5] Crowther-Swanepoel D, Houlston RS. The molecular basis of familial chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2009;94(5):606–9.
- [6] El Abed R, Bourdon V, Huiart L, Eisinger F, Khelif A, Frenay M, et al. Molecular study of CEPBA in familial hematological malignancies. *Fam cancer* 2009;8(4):581–4.
- [7] El Abed R, Bourdon V, Voskoboynik I, Omri H, Youssef YB, Laatiri MA, et al. Molecular study of the perforin gene in familial hematological malignancies. *Hered Cancer Clin Pract* 2011;9(1):1–7.
- [8] Hamadou WS, Abed RE, Besbes S, Bourdon V, Fabre A, Youssef YB, et al. Familial hematological malignancies: ASXL1 gene investigation. *Clin Transl Oncol* 2016;18(4):385–90.
- [9] Calin GA, Trapasso F, Shimizu M, Dumitru CD, Yendamuri S, Godwin AK, et al. Familial cancer associated with a polymorphism in *ARLTS1*. *N Engl J Med* 2005;352:1667–76.
- [10] Frank B, Hemminki K, Brenner H, Hoffmeister M, Chang-Claude J, Burwinkel B. *ARLTS1* variants and risk of colorectal cancer. *Cancer Lett* 2006;244:172–5.
- [11] Frank B, Hemminki K, Meindl A, Wappenschmidt B, Klaes R, Schmutzler RK, et al. Association of the *ARLTS1* Cys148Arg variant with familial breast cancer risk. *Int J Cancer* 2006;118(10):2505–8.
- [12] Frank B, Meyer P, Boettger MB, Hemminki K, Stapelmann H, Gast A, et al. *ARLTS1* variants and melanoma risk. *Int J Cancer* 2006;119(7):1736–7.
- [13] Sellick GS, Catovsky D, Houlston RS. Relationship between *ARLTS1* polymorphisms and risk of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2006;30(12):1573–6.
- [14] Kahn RA, Der CJ, Bokoch GM. The ras superfamily of GTP-binding proteins: Guidelines on nomenclature. *FASEB J* 1992;6(8):2512–3.
- [15] Sitko VV, Misharina JA, Minchenko JM, Poluben LO, Dmitrenko OO, Silaiev YO, et al. 13q deletions detected by fluorescence in situ hybridization for diagnosis and prognosis of chronic lymphoproliferative neoplasms. *Biopolym Cell* 2015;31(3):218–25.
- [16] Siltanen S, Wahlfors T, Schindler M, Saramäki OR, Mpindi JP, Latonen L, et al. Contribution of *ARLTS1* Cys148Arg (T442 C) variant with prostate cancer risk and *ARLTS1* function in prostate cancer cells. *Plos One* 2011;6(10):e26595.
- [17] Masojć B, Mierzejewski M, Cybulski C, van de Wetering T, Debnik T, Górski B, et al. Cancer familial aggregation (CFA) and G446A polymorphism in *ARLTS1* gene. *Breast Cancer Res Treat* 2006;99(1):59–62.
- [18] Siltanen S, Fischer D, Rantapero T, Laitinen V, Mpindi JP, Kallioniemi O, et al. *ARLTS1* and prostate cancer risk-analysis of expression and regulation. *Plos One* 2013;8(8):e72040.
- [19] Frank B, Klaes R, Burwinkel B. Familial cancer and *ARLTS1*. *N Engl J Med* 2005;353(3):313–4.
- [20] Slager SL, Kay NE, Fredericksen ZS, Wang AH, Liebow M, Cunningham JM, et al. Susceptibility genes and B-chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2007;139(5):762–71.
- [21] Yang XY, Yu H, Xi MR, Yang KX, Pan XL, Hu M, et al. Association of the *ARLTS1* variants with familial ovarian cancer risk in China. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(4):585–90.
- [22] Yendamuri S, Trapasso F, Ferracin M, Cesari R, Seignani C, Shimizu M, et al. Tumor suppressor functions of *ARLTS1* in lung cancers. *Cancer Res* 2007;67(16):7738–45.
- [23] Akisik E, Yazici H, Dalay N. *ARLTS1*, *MDM2* and *RAD51* gene variations are associated with familial breast cancer. *Mol Biol Rep* 2011;38(1):343–8.
- [24] Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc* 2009;4(7):1073–81.
- [25] Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Curr Protoc Hum Genet* 2013;7. Unit7.20.
- [26] Yendamuri S, Trapasso F, Calin GA. *ARLTS1* – a novel tumor suppressor gene. *Cancer Lett* 2008;264(1):11–20.
- [27] Castellví-Bel S, Castells A, de Cid R, Muñoz J, Balaguer F, Gonzalo V, et al. Association of the *ARLTS1* Cys148Arg variant with sporadic and familial colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2007;28(8):1687–91.
- [28] Siltanen S, Syrjäkoski K, Fagerholm R, Ikonen T, Lipman P, Mallott J, et al. *ARLTS1* germline variants and the risk for breast, prostate, and colorectal cancer. *Eur J Hum Genet* 2008;16(8):983–91.
- [29] Petrocca F, Iliopoulos D, Qin HR, Nicoloso MS, Yendamuri S, Wojcik SE, et al. Alterations of the tumor suppressor gene *ARLTS1* in ovarian cancer. *Cancer Res* 2006;66(21):10287–91.
- [30] Pasqualato S, Renault L, Cherfils J. Arf, Arl, Arp and Sar proteins: a family of GTP-binding proteins with a structural device for “front-back” communication. *EMBO Rep* 2002;3(11):1035–41.



Parcours prédiagnostique des enfants et adolescents atteints de tumeurs solides

Sarah Tatencloux², Véronique Mosseri³, Solesne Papillard-Maréchal², Bettina Mesples⁴, Beatrice Pellegrino⁵, Marie Belloy⁶, Irene Jimenez¹, Nathalie Algret³, Dominique Levy¹, Jean Michon¹, Daniel Orbach¹

Reçu le 7 juillet 2016
Accepté le 4 novembre 2016
Disponible sur internet le :
7 décembre 2016

1. Institut Curie, département de pédiatrie, adolescents, jeunes adultes, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France
2. AP-HP, hôpital Ambroise-Paré, service de pédiatrie générale, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France
3. Institut Curie, département de biostatistiques, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France
4. AP-HP, hôpital Louis-Mourier, service de pédiatrie, 278, rue des Renouillers, 92701 Colombes, France
5. Centre hospitalier intercommunal de Poissy-Saint-Germain en Laye, service de pédiatrie, 10, rue Champ-Gaillard, 78300 Poissy, France
6. Centre hospitalier Robert-Ballanger, service de pédiatrie, boulevard Robert-Ballanger, 93600 Aulnay-sous-Bois, France

Correspondance :

Daniel Orbach, Institut Curie, département de pédiatrie, adolescents, jeunes adultes, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France.
daniel.orbach@curie.fr

Mots clés

Cancers pédiatriques
Parcours de soins
Délai diagnostique

Résumé

Objectif > Décrire le parcours prédiagnostique de soins des enfants et adolescents atteints de tumeurs solides et évaluer les conséquences d'un délai diagnostique important.

Méthodes > Étude rétrospective sur des patients âgés de moins de 25 ans ayant consulté pour la première fois dans le département d'oncologie pédiatrique, adolescents et jeunes adultes de l'Institut Curie (Paris), sur une année. Étaient recueillies les caractéristiques de la maladie, les modalités du parcours de soins et les données sociodémographiques familiales.

Résultats > Cent six patients étaient inclus (âge médian : 6 ans). Les tumeurs cérébrales de bas grade étaient les tumeurs les plus fréquentes. La douleur était le 1^{er} signe clinique le plus souvent retrouvé (34,3 %). Le délai diagnostique médian était d'un mois [0-64]. Le nombre médian de consultations avant l'orientation en oncologie était de 2 [0-7]. Les médecins généralistes étaient les plus souvent consultés en 1^{re} ligne (29,3 %). Un possible retard diagnostique était retrouvé dans 44,3 % des cas, avec des risques vitaux et fonctionnels potentiels estimés à 14,1 et 20,7 % de la population. Le délai diagnostique médian était plus court si les enfants avaient un père de nationalité étrangère vs Français (34 jours vs 72 jours, $p < 0,05$) et était plus long si les parents étaient séparés (74,5 jours vs 42,5 jours, $p < 0,03$).

Discussion > Le délai diagnostique des cancers pédiatriques est assez court, même s'il existe un polymorphisme des signes précurseurs. Plusieurs facteurs sont à prendre en compte pour bien analyser le parcours de soins. Les conséquences des retards diagnostiques sont difficiles à affirmer.

Keywords

Children

Cancer

Care pathways

Diagnosis delay

■ Summary

Care pathways before diagnosis in children and adolescents with malignancies

Objective > to describe medical care pathways between first symptoms and first oncologic consultation in children and adolescents with solid cancers in order to analyze a possible relationship between delayed diagnosis and its potential consequences.

Methods > Retrospective study on patients aged less than 25 years at first consultation in the oncology department of pediatric, adolescent and young adult in Institut Curie during one year. Were collected data on cancer characteristics, components of care pathways, and sociodemographic parents' characteristics.

Results > Hundred and six patients were selected, with median age of 6 years. Most represented tumor was low-grade cerebral tumor (17.0%). Pain was the most frequent type of disorder observed as first sign (34.3% of patients). First signs were unspecific in only 27.6% of cases. Most patients were first seen by a general practitioner (29.3%). Median total time to diagnosis was one month [ranges: 0-64]. Median number of consultations before referral to oncology expert was 2 [0-7]. Retrospective analysis found a possible delayed diagnosis in 44.3% of patients, with potential vital and functional risks estimated respectively at 14.1 and 20.7% of overall population. Time to diagnosis was shorter if father was of foreign nationality vs. French (34 days vs. 72 days, $P < 0.05$), and longer if parents were separated (74.5 days vs. 42.5 days, $P < 0.03$).

Conclusions > Overall time to diagnosis is quite fast, even if first signs of pediatric cancers are very polymorphic. Some medical and sociodemographic factors could influence characteristics of care pathways.

Introduction

Près d'un enfant sur 500 en France et un sur 440 dans l'ensemble des pays développés présentera un cancer avant l'âge de 15 ans, correspondant à une incidence de 1700 nouveaux cas annuels dans notre pays [1-4]. Même si le diagnostic de cancer chez un enfant ou un adolescent reste une situation rare et que statistiquement il est admis qu'un médecin généraliste y sera confronté une seule fois dans sa vie professionnelle, cela peut concerner tout professionnel de santé. Le retard diagnostique et ses conséquences représentent un problème de santé publique qui peuvent mener à une perte de confiance envers le milieu médical, et parfois même aboutir à des procès. Certaines études ont montré que la majorité des plaintes pour erreur diagnostique en pédiatrie était relative à des pathologies malignes [5]. D'une manière globale, le pronostic des cancers pédiatriques est meilleur que chez les adultes, différents facteurs pouvant l'expliquer : les histologies particulières (biologie spécifique, fréquence des tumeurs embryonnaires), leur chimio- et radiosensibilités fréquentes, la précocité des diagnostics, l'organisation de l'oncologie pédiatrique en réseaux, mais aussi les succès des protocoles dédiés internationaux [1-4]. Connaître les facteurs pouvant influencer le délai diagnostique est une question majeure. Une revue de la littérature publiée en 2007 mettait en évidence les facteurs suivants : l'âge de l'enfant au diagnostic, le niveau d'éducation parental, le type, la localisation et le stade du cancer, le mode de présentation des symptômes, ainsi que le type de médecin consulté en première ligne [6]. Le

parcours de soins prédiagnostique est parfois complexe. Il peut s'analyser en effet en termes de délai entre les 1ers signes et le diagnostic final, qu'il est important de réduire au maximum, mais aussi en étudiant quels sont les professionnels de santé rencontrés et les différentes hypothèses diagnostiques soulevées initialement. Les premiers signes peuvent être d'emblée suspects, comme une masse abdominale dans le cas d'un néphroblastome ou la leucocorie d'un rétinoblastome. D'autres symptômes sont plus trompeurs ou moins spécifiques (douleurs des membres, adénopathie isolée. . .). Le diagnostic est en effet plus facile si les signes ou symptômes sont atypiques ou persistants dans le temps.

L'objectif principal de cette étude est de décrire les signes cliniques précurseurs des cancers solides de l'enfant et du jeune adulte, et le parcours médical entre l'apparition de ces signes et la 1^{re} consultation spécialisée en oncopédiatrie (pédiatre ou chirurgien expert en oncologie pédiatrique). Les objectifs secondaires de ce travail sont d'étudier les caractéristiques de ce parcours de soins et d'analyser de manière indépendante l'impact potentiel d'un retard diagnostique sur le pronostic et les conséquences en termes de risques vital ou fonctionnel.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une analyse rétrospective monocentrique des dossiers médicaux et sociaux des patients. La population était sélectionnée parmi tous les patients âgés de 0 à 25 ans consultant pour la première fois dans le département d'oncologie pédiatrique,

adolescents et jeunes adultes (DOP-AJA) de l'Institut Curie, à Paris, entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2013. Ce service prend en charge environ 250 patients par an, de la naissance à l'âge de 25 ans, atteints de tumeurs solides (les leucémies n'y sont pas traitées), principalement des patients habitant en région parisienne et dans les régions limitrophes. Il est par ailleurs le centre de référence national pour la prise en charge des rétinoblastomes de l'enfant. Parmi la population sélectionnée, ont été inclus tous les patients ayant une tumeur maligne ou de malignité intermédiaire (gliome de bas grade, craniopharyngiome...). Concernant les enfants atteints de rétinoblastome, n'ont été inclus que ceux originaires d'Île-de-France pour garder une représentation du parcours de soins d'une région précise, et de ce fait, 42 patients n'ont pas été inclus. De plus, ont été exclus les patients avec une tumeur bénigne ($n = 45$), ceux ayant une leucémie ($n = 4$), ceux originaires de l'étranger ($n = 18$), ainsi que ceux adressés dans le service pour un 2^e avis ou pour un traitement spécifique non réalisable ailleurs ($n = 49$), comme la protonthérapie. N'ont pas été inclus les patients pour lesquels un diagnostic final n'avait pas été clairement posé ($n = 4$) ou ceux ayant déjà eu antérieurement une tumeur maligne.

Pour analyser l'influence du milieu socio-économique sur le parcours de soins, les enfants et jeunes adultes vivant en Île-de-France ont été divisés pour l'analyse en 2 groupes : le 1^{er} groupe comprenant ceux vivant dans les départements les moins favorisés (Val d'Oise 95, Val-de-Marne 94, Seine-Saint-Denis 93, Essonne 91, et Seine et Marne 77), et le 2^e ceux habitant dans les départements les plus aisés (Paris 75, Yvelines 78, Hauts de Seine 92), classification faite selon le salaire annuel moyen des familles du département en 2010 (données de l'Institut national de la statistique et des études économiques [Insee]) [7]. Nous avons aussi réparti les parents en fonction des catégories socioprofessionnelles (CSP) suivantes :

- agriculteur exploitant ;
- artisan, commerçant et chef d'entreprise ;
- cadre, profession intellectuelle supérieure ;
- profession intermédiaire ;
- employé ;
- ouvrier ;
- sans emploi actuel.

Ces catégories ont ensuite été réparties en 2 groupes : CSP à moyen ou haut revenu (n^o 1 à 5) vs CSP à revenu modeste (n^o 6 et 7) [7,8].

Les premiers signes ou symptômes de la maladie étaient analysés et classés selon les caractéristiques suivantes : « banal » (= signe clinique fréquemment retrouvé en pédiatrie non spécifique comme l'asthénie, une adénopathie cervicale ou des douleurs abdominales par exemple), « atypique » (= signe clinique d'emblée évocateur comme une masse ou une leucocorie) et/ou « persistant » (= signe clinique persistant plus de

2 à 4 semaines). Ils étaient répartis en signes « aspécifiques » (c'est-à-dire ceux qualifiés de « banal ») vs « spécifiques », qui auraient pu/dû faire évoquer une éventuelle tumeur dans la gamme diagnostique (= s'ils étaient « atypiques », « persistants » ou les deux à la fois). Les « signes secondaires » étaient aussi décrits, c'est-à-dire ceux qui apparaissaient par la suite avant le diagnostic de cancer.

Les caractéristiques des différentes consultations médicales avant le diagnostic étaient recueillies (type de praticien consulté, diagnostic évoqué, réalisation ou non d'examens complémentaires). Celles-ci étaient dénombrées, jusqu'à la « consultation d'expert », définie comme la première consultation avec l'oncopédiatre ou un chirurgien spécialisé dans la prise en charge des tumeurs.

Le dossier médical de chaque patient était revu par un oncologue pédiatre expérimenté (DO), pour définir s'il y avait un signe ou un symptôme qui aurait pu permettre d'évoquer plus tôt le diagnostic de cancer (appelé « signe-clé »), et ainsi, s'il y avait pu avoir un « retard possible au diagnostic » (= délai diagnostique supérieur à plusieurs semaines alors que le signe-clé était d'emblée évocateur du diagnostic). Dans ce cas, une recherche des potentielles conséquences de ce retard en termes de risque vital (= délai diagnostique de plusieurs semaines à mois pouvant avoir été responsable d'une extension métastatique de la tumeur ou d'une situation à risque vital comme une hypertension intracrânienne) ou fonctionnel (= délai diagnostique de plusieurs mois pouvant avoir été responsable d'une extension locale importante de la maladie motivant un traitement local plus agressif comme une énucléation ou une technique chirurgicale étendue) a été analysée par ce même pédiatre.

Pour décrire le parcours de soins prédiagnostique, différents délais ont été définis et sont présentés sur la [figure 1](#). Le critère de jugement principal était le « délai diagnostique ». Les critères secondaires étaient le « délai avant la 1^{re} consultation », le « délai avant la prise en charge par un expert en oncologie pédiatrique », le nombre de consultations médicales avant le diagnostic, et la présence ou non d'un possible « retard diagnostique ». L'ensemble de ces critères a été analysé en fonction des caractéristiques sociodémographiques des familles des patients. Les délais du parcours de soins et le nombre de consultations ont été comparés par le test non paramétrique de Kruskal-Wallis. La fréquence d'un retard diagnostique a été comparée par le test du Chi², ou par le test exact de Fisher si nécessaire.

Résultats

Population

Au total, 268 enfants ou adolescents ont été vus pour la première fois par un oncologue à l'Institut Curie en 2013. Après application des critères de non-inclusion, 106 étaient sélectionnés pour l'étude. L'âge médian au diagnostic était de 6 ans. Les

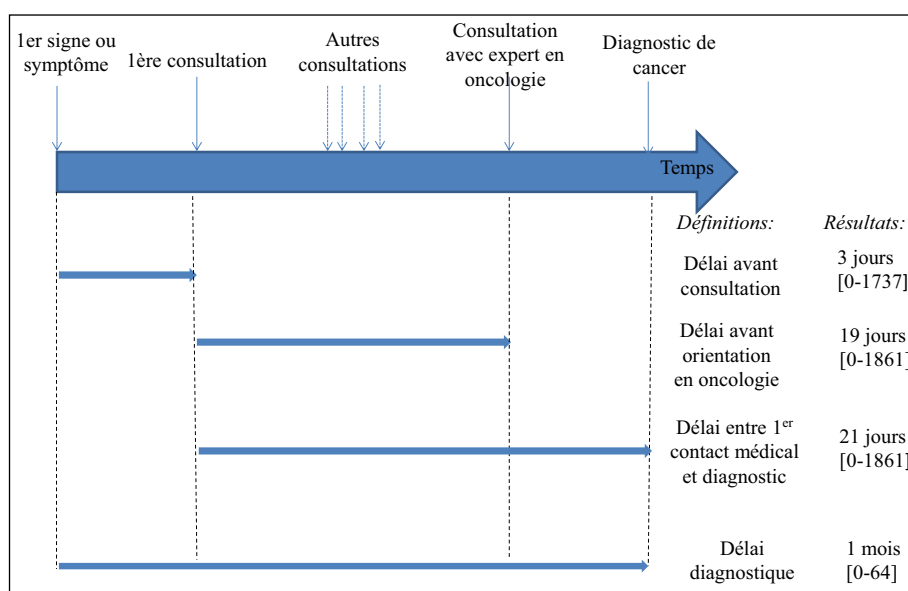


FIGURE 1

Définitions des délais du parcours prédiagnostique et valeurs retrouvées

autres caractéristiques sociodémographiques sont présentées dans le [tableau I](#). Les pathologies chroniques associées les plus souvent retrouvées dans la population étaient l'asthme ($n = 11$) et la neurofibromatose de type 1 ($n = 6$).

Description des tumeurs

Le [tableau II](#) présente les caractéristiques des tumeurs au sein de la population. Les tumeurs les plus fréquemment observées étaient les tumeurs cérébrales de bas grade ($n = 18$), les tumeurs mésoenchymateuses malignes ($n = 17$) et les sarcomes osseux ($n = 17$). Le groupe « autres type de tumeurs » comprenait 3 tumeurs germinales malignes, un hémangioendothéliome, un carcinome du pancréas, un cancer parotidien, un carcinome surrénalien. Les tumeurs métastatiques au diagnostic représentaient 26,4 % des cancers. La confirmation diagnostique se faisait grâce à l'histologie dans la majorité des cas (78,3 %), puis par l'imagerie (15,1 %), la clinique (3,8 %) l'analyse cytologique (1,9 %) ou encore la biologie (0,9 %).

Les premiers signes ou symptômes

Les signes précurseurs des cancers étaient le plus souvent observés en premier par les parents (54,9 %), suivis par les patients eux-mêmes (35,3 %), un médecin (8,8 %) ou une personne de l'environnement scolaire (1,0 %). Chez 4 patients (3,8 %), la tumeur a été découverte fortuitement durant un examen médical réalisé pour une autre raison. Différents types de signes ont été observés et sont décrits dans le [tableau III](#). La douleur était le symptôme le plus fréquemment observé (représentant 34,3 % des signes précurseurs), suivie par la découverte de signes cutanéomuqueux tels qu'une tuméfaction des parties molles (22,5 %), l'altération de l'état général (17,6 %) et les

signes abdominaux et digestifs (17,6 %). L'analyse rétrospective montrait que certains signes précurseurs étaient atypiques dans 26,3 % des cas, persistants (27,0 %) ou les deux à la fois (19,1 %). Seuls 27,6 % de l'ensemble des signes précurseurs étaient considérés comme étant totalement aspécifiques. Plusieurs symptômes pouvaient coexister : 2 dans 32,3 % des cas, 3 dans 6,9 %, et plus de 4 chez 2 % des patients. Des signes secondaires étaient retrouvés chez 68,9 % des patients, et sont détaillés dans le [tableau III](#). Le délai entre ces signes initiaux et le diagnostic final était inférieur à un mois pour 69,9 % des patients. La durée maximale retrouvée était de 64 mois, soit plus de 5 ans ([figure 1](#)). Parmi les 7 patients ayant attendu plus de 2 ans avant que le diagnostic ne soit posé, 2 avaient présenté un ralentissement de la courbe staturale observé 50 et 60 mois avant le diagnostic d'un craniopharyngiome, 2 étaient atteints de gliomes de bas grade découverts suite à des anomalies ophtalmologiques persistantes, un patient avait un néphroblastome mais les examens complémentaires avaient été initialement refusés par la famille, un diagnostic de lymphome peu évolutif avait été fait 61 mois après l'apparition d'une adénopathie isolée et le dernier patient avait un synoviosarcome indolent. Les délais diagnostiques spécifiques à chaque sous-type de tumeur sont détaillés sur la [figure 2](#). Le temps médian de diagnostic le plus élevé était retrouvé pour les tumeurs cérébrales de bas grade.

La première consultation

Au total, 12,3 % de ces premières consultations étaient prévues initialement pour une autre raison, contre 80,2 % de consultations initiées par le patient devant l'apparition d'un signe

TABLEAU I
Caractéristiques générales de la population étudiée

	Nombre de patients	%	Médiane [limites]	Données manquantes
Sexe				–
Masculin	62	58,5		
Féminin	44	41,5		
Âge au diagnostic (années)			6 [0-22]	–
Lieu d'habitation				
Île-de-France	86	81,1		–
Départements à haut revenu	45	42,4		
Départements à revenu modeste	41	38,7		
En dehors de l'Île-de-France	20	18,9		
Existence d'une maladie chronique associée	34	32,1		–
Antécédent familial de cancer	4	4,2		10
Statut marital parental				
En couple	76	77,6		8
Séparés	22	22,4		
Famille monoparentale	5	4,8		2
Nationalité parentale				
Mère				
Française	75	84,3		17
Étrangère	14	15,7		
Père				
Française	76	87,4		19
Étrangère	11	12,6		
Famille avec au moins un parent parlant couramment le français	101	99,0		4
Accès à la sécurité sociale	99	99,0		6
CSP des parents				
Mère				
CSP à haut revenu ou revenu intermédiaire	82	79,6		3
CSP à bas revenu	21	20,4		
Père				
CSP à haut revenu ou revenu intermédiaire	81	82,7		8
CSP à bas revenu	17	17,3		
Appartenance d'au moins un des 2 parents au milieu médical	10	9,6		2

CSP : catégorie socioprofessionnelle.

clinique (données manquantes pour 8 patients). Les patients avaient été vus par un médecin généraliste (29,3 %) ou un pédiatre (11,3 %), 22,6 % avaient consulté aux urgences, et 20,8 % avaient vu d'emblée un médecin spécialiste (oncologue exclu). Parmi ces derniers, on retrouvait 11 ophtalmologues,

3 dermatologues, un chirurgien orthopédique, un médecin travaillant dans une unité de soins intensifs, un gastro-entérologue, un généticien, un neurologue, un néphrologue, un médecin du sport et enfin un médecin de maternité. Le type de médecin consulté en premier lieu n'était pas connu pour

TABLEAU II

Localisation, modalité diagnostique et statut métastatique éventuel en fonction du type de tumeur

Type de tumeur	TCBG	TMM	Tumeurs osseuses	Lymphome	Neuro	TCHG	Néphro	Autre	Rétino	Hépat	UCNT
% de patients	17,0	16,0	16,0	12,3	9,4	7,6	7,6	6,6	3,8	2,8	0,9
Nombre total	18	17	17	13	10	8	8	7	4	3	1
Localisation primitive (nombre)											
Tête et cou	18	6	–	6 ¹	–	8	–	1 ²	4	–	1
Tronc	–	5	5	2 ¹	10	–	8	5 ²	–	3	–
Membre	–	6	12	–	–	–	–	–	–	–	–
Modalité de confirmation diagnostique (nombre)											
Histologie	8	17	17	12	8	6	6	6	–	2	1
Cytologie	–	–	–	1	1	–	–	–	–	–	–
Radiologie	10	–	–	–	1	2	2	–	–	1	–
Radiologie et biologie	–	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–
Clinique	–	–	–	–	–	–	–	–	4	–	–
Tumeur métastatique au diagnostic (nombre)	–	3	7	2	7	2	2	4	–	–	1

TCBG : tumeur cérébrale de bas grade ; TMM : tumeur mésoenchymateuse maligne ; neuro : neuroblastome ; TCHG : tumeur cérébrale de haut grade ; néphro : néphroblastome ; rétino : rétinoblastome ; hépat : hépatoblastome ; UCNT : cancer indifférencié nasopharyngé.

¹Données manquantes pour 5 patients.

²Donnée manquante pour un patient.

17 patients. Cette première consultation aboutissait à une conclusion diagnostique chez 75 patients, et le cancer était évoqué immédiatement dans 41/75 cas (54,7 %). Les autres conclusions temporaires étaient une infection (16,0 %), une pathologie orthopédique bénigne (8,0 %), un trouble d'allure fonctionnelle (4,0 %), un autre type de pathologie (16,0 %) ; cette information étant manquante pour un patient. Lorsque le patient était vu initialement aux urgences, le cancer était évoqué d'emblée dans 62,5 % des cas, contre 50 % si le médecin consulté était un pédiatre ou un autre spécialiste et 19,3 % en cas de consultation chez le généraliste. Les médecins prescrivaient des examens complémentaires lors de cette consultation dans 58,5 % des cas et dans 33,0 % un traitement symptomatique. Après cette première consultation, 11 patients étaient référés directement à un oncologue, 44 orientés vers un autre spécialiste (chirurgiens inclus), 10 vers les urgences (données non précisées pour 3 patients) et 38 patients n'étaient pas réorientés du tout. Les médecins consultés planifiaient de revoir le patient dans 23 cas. Néanmoins, le médecin ne prévoyait ni de réorienter le patient, ni d'organiser une consultation de contrôle dans 14 cas (une donnée manquante).

Les différentes composantes de délai du parcours de soins et le nombre de consultations

Le délai médian entre l'apparition des signes et la première consultation était de 3 jours [0–1727]. Le délai avant l'orientation vers un « expert-oncologue » était compris entre 0 et 1861 jours, avec une médiane de 19 jours. Le délai médian entre le 1er contact médical et le diagnostic définitif était de 21 jours [0–1861]. Le nombre médian de consultations avant la consultation d'expert était de 2, avec des extrêmes de 1 à 7 (figure 3). Ce nombre de consultations était ≥ 3 pour 35 patients (33 %). Par comparaison aux autres modes de recours médical, lorsque la première consultation avait lieu dans un service d'urgence, le délai diagnostique médian était plus court (21,5 jours vs 59,0 jours, $p < 0,0055$), tout comme le délai avant l'orientation en oncologie (2,0 jours vs 20,5 jours, $p < 0,00035$), alors que le délai qui précède la consultation première n'était pas significativement différent (2,5 jours vs 6,0 jours, $p = 0,48$).

Analyse spécifique

Après analyse rétrospective des dossiers médicaux, un « signe-clé » a pu être identifié chez 55 patients (51,9 %). Concernant

TABLEAU III
Description signes initiaux et secondaires avant le diagnostic définitif de cancer

Type de signe	Signes initiaux						Signes secondaires					
	<i>n</i> ¹	%	Non spécifique		Spécifique		<i>n</i> ²	%	Non spécifique		Spécifique	
			Banal uniquement	Atypique seulement	Banal mais persistant	Atypique et persistant			Banal uniquement	Atypique seulement	Banal mais persistant	Atypique et persistant
Douleur	35	34,3	8	3	19	5	14	19,2	6	–	6	2
Cutanéo-muqueux	23	22,5	1	13	1	8	19	26,0	2	13	1	3
Altération de l'état général	18	17,6	5	4	3	6	25	34,2	5	6	3	11
Abdominal et digestif	18	17,6	9	4	4	1	23	31,5	6	14	3	–
Ophtalmologique	15	14,7	2	6	2	5	12	26,4	–	9	–	3
Neurologique	12	11,8	3	4	3	2	16	21,9	2	9	2	3
Orthopédique	9	8,8	5	2	1	1	6	8,2	1	4	–	1
Dysfonctionnement hormonal	8	7,8	3	1	4	–	3	4,1	1	1	1	–
Pulmonaire	6	5,9	4	–	2	–	7	9,6	2	3	2	–
Adénopathie	4	3,9	–	1	2	1	8	11,0	2	2	2	2
ORL	3	2,9	2	1	–	–	4	5,5	–	3	1	–
Vasculaire	1	1,0	–	1	–	–	11	15,1	1	10	–	–

n : nombre total de patients présentant ce signe ; ORL : oto-rhino-laryngologie.

¹Parmi les 102 patients ayant eu des signes cliniques avant le diagnostic.

²Parmi les 73 patients ayant eu des signes secondaires avant le diagnostic. Les pourcentages cumulatifs dépassent les 100 % car un même patient peut avoir présenté plusieurs signes en même temps.

ces patients, le nombre de consultations avant le diagnostic définitif était plus élevé (2,6 vs 1,8 ; $p < 0,0001$). Les « signes-clés » les plus fréquemment retrouvés étaient une douleur atypique (13 patients), comme une douleur prolongée, des signes cutanéomuqueux comme une masse ($n = 11$), des troubles ophtalmologiques inhabituels ($n = 8$) ou un trouble hormonal ($n = 6$). Dans ce groupe de 55 patients, le délai entre le « signe-clé » et le diagnostic de cancer est compris entre 0 et 64 mois, avec une médiane de 3 mois. Parmi ceux-ci, l'analyse rétrospective a mis en évidence qu'un potentiel retard au diagnostic était possible chez 47 de ces patients (44,3 %). Sur l'ensemble de la population étudiée, 28/106 patients (26,3 %) avaient encouru un risque du fait d'un potentiel retard diagnostique de type fonctionnel (20,7 %) ou vital (14,1 %), certains patients ayant pu présenter les 2 types de risques. Parmi les risques fonctionnels potentiels, étaient dénombrés 8 altérations de la fonction visuelle, 7 handicaps neurologiques, 5 gestes opératoires devant être plus larges, 5 troubles hormonaux définitifs et un handicap d'origine orthopédique. Le potentiel retard diagnostique a été à risque de développement de métastases plus important pour 10 patients, les autres risques

de type vital retrouvés étant une hypertension intracrânienne ($n = 2$), une détresse respiratoire sévère ($n = 1$), une décompensation cardiaque ($n = 1$) et une progression locale rapide mettant en jeu le pronostic vital ($n = 1$).

Étude de l'impact des facteurs sociodémographiques sur le parcours de soins

Le délai diagnostique médian et le délai médian avant consultation étaient plus importants chez les jeunes âgés de plus de 13 ans par rapport aux plus jeunes (respectivement 97,0 jours vs 41,5 jours, $p < 0,01$; et 27,0 jours vs 2,0 jours, $p < 0,035$). Par contre, entre les tranches d'âge > 13 ans et < 13 ans, ni le délai avant l'orientation en oncologie (19,5 jours vs 20,0 jours, $p = 0,50$), ni le nombre de consultations (2 vs 2, $p = 0,29$) n'étaient statistiquement différents. Le taux de retard diagnostique potentiel était de 43,7 % pour les enfants de moins de 13 ans contre 54,5 % pour les plus âgés ($p = 0,37$).

Le délai diagnostique était plus court lorsque le père était de nationalité étrangère (34 jours vs 72 jours si le père était français, $p < 0,03$). Les « retards diagnostiques potentiels » étaient moins fréquents si les parents étaient de nationalité étrangère

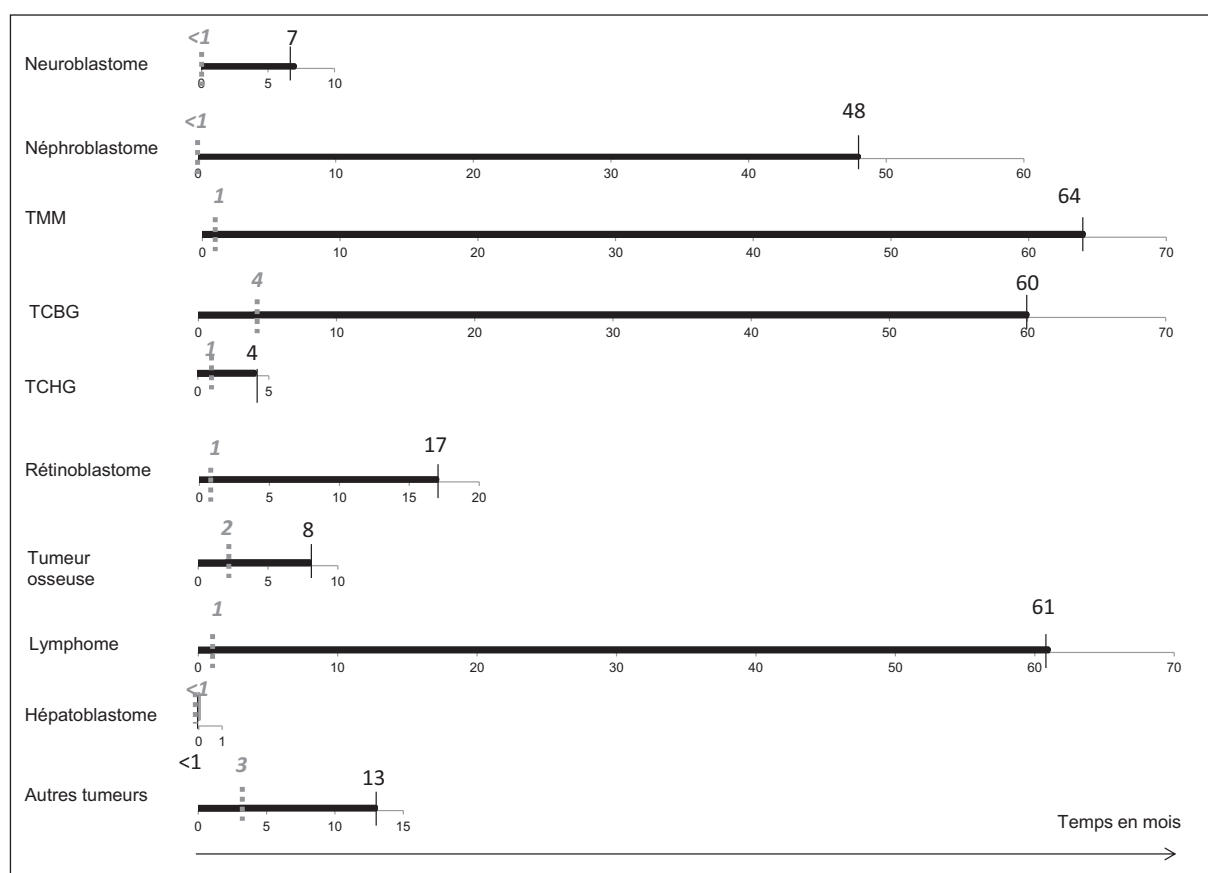


FIGURE 2

Délai entre les 1^{ers} symptômes et le diagnostic en fonction du type de tumeur

TCBG : tumeur cérébrale de bas grade ; TCHG : tumeur cérébrale de haut grade ; TMM : tumeur mésoenchymateuse maligne. Les valeurs en gris représentent les valeurs médianes et celles en noir les valeurs extrêmes.

(père : 18,2 % vs 51,3 %, $p = 0,04$; mère : 21,4 vs 50,7 %, $p < 0,045$), même si les pourcentages de risques potentiels ou fonctionnels associés n'étaient pas significativement différents. Le 1^{er} recours médical tend à se faire plus fréquemment dans un service d'urgence si la mère ou le père étaient de nationalité étrangère (respectivement 44,4 % vs 19,3 %, $p = 0,11$; et 41,7 % vs 21,3 %, $p = 0,15$). Aucune différence n'était retrouvée en comparant les patients vivant dans les départements aisés d'Île-de-France vs ceux moins favorisés sur les différents critères du parcours de soins étudiés (*tableau supplémentaire 1*). Le risque de retard diagnostique était plus élevé chez les patients dont la mère appartenait à une catégorie socioprofessionnelle à moyen/haut revenu vs bas revenu (48,8 % vs 19,1 %, $p < 0,015$). Cette différence n'était pas retrouvée chez les pères. Si au moins un des 2 parents travaillait dans le milieu médical, les différents délais n'étaient pas statistiquement différents. Enfin, nous avons étudié le statut marital parental et son influence sur le parcours de soins. Le délai diagnostique et le délai avant l'orientation en oncologie étaient plus longs lorsque

les parents étaient séparés plutôt qu'ensemble (respectivement 74,5 jours vs 42,5 jours, $p < 0,03$; et 71,0 jours vs 12,0 jours ; $p < 0,0085$) et le nombre de consultations médicales était plus important (2,5 vs 2,0 ; $p < 0,005$) (*tableau complémentaire 1*).

Discussion

Parmi une population de 106 jeunes patients habitant en Île-de-France, cette étude retrouve un « délai diagnostique » médian relativement court (1 mois), même s'il existe des disparités importantes selon le type de tumeur solide. Les tumeurs cérébrales de bas grade qui peuvent avoir une progression lente et indolente, sont les plus tardivement diagnostiquées (durée médiane de 4 mois). À l'opposé, les tumeurs embryonnaires, de progression rapide, sont plus précocement diagnostiquées, avec une durée médiane inférieure à un mois. Ces délais, pouvant être qualifiés de satisfaisants, sont propres à une région particulière qu'est l'Île-de-France, territoire de santé plutôt favorisé concernant les différentes surspécialités pédiatriques. Notre étude ne peut donc être généralisée à l'ensemble de la France,

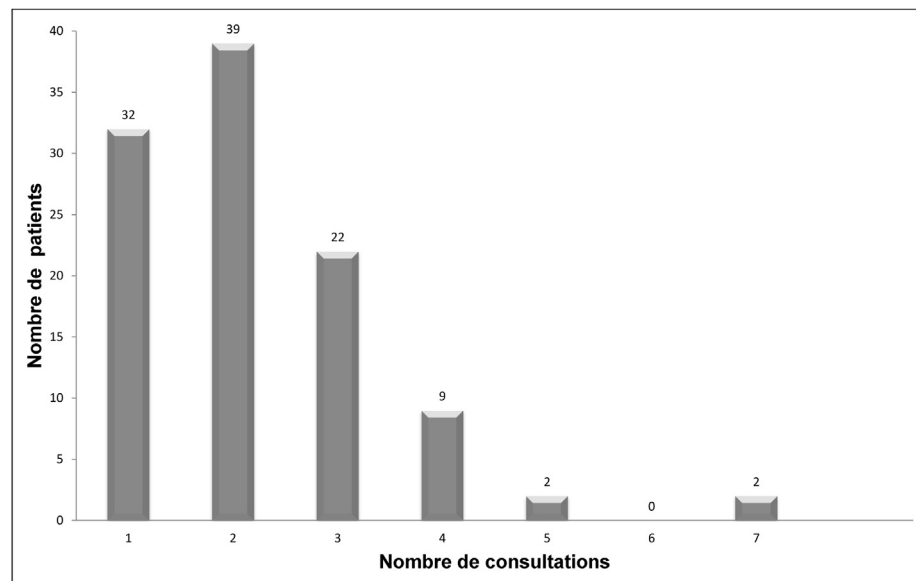


FIGURE 3

Distribution du nombre de consultations avant la consultation spécialisée en oncologie

devant une possible disparité d'accès aux soins, et aurait été enrichie par une comparaison avec un centre de province.

D'autres auteurs ont étudié le délai entre la survenue des premiers signes et le diagnostic chez les enfants atteints de tumeurs. Au Canada, Dang-Tan et al. ont montré, dans une population de 2896 enfants et adolescents ayant un cancer, un délai médian de 34 jours entre la détection des symptômes et le début du traitement, délai assez similaire à celui de notre population [9]. À Singapour, selon une étude publiée en 2009, le délai diagnostique moyen était de 11,6 semaines avec un délai avant la première consultation de 7,7 semaines et un délai avant l'orientation en oncologie de 4 semaines [9]. En France, Brasme et al. décrivaient, dans une revue de la littérature regroupant 98 études sur l'ensemble des cancers pédiatriques, un délai diagnostique médian compris entre 2 et 260 semaines [3].

Les modes de révélation sont très multiformes. Le plus fréquent des premiers symptômes observés dans notre population était la douleur (douleurs osseuse, abdominale ou céphalées), suivie par les signes cutanéomuqueux (le plus souvent une tuméfaction cutanée ou sous-cutanée), les troubles abdominaux et les signes d'altération de l'état général (perte de poids, fièvre, asthénie...). Concernant l'analyse sémiologique des premiers symptômes, environ seul 1/4 d'entre eux était considéré comme étant effectivement « non spécifique » rétrospectivement, et donc les autres 3/4 avaient des caractéristiques qui auraient pu mener les médecins à évoquer une origine tumorale plus tôt et planifier les examens à visée diagnostique adéquat. La principale limite de notre étude est liée à son caractère rétrospectif, pouvant être responsable d'un biais d'information :

par exemple le nombre total de consultations réellement effectuées a pu être sous-estimé, car le patient ou sa famille peuvent avoir oublié une consultation qui n'a pas abouti à une conclusion diagnostique, ou le nombre exact de consultations successives chez leur médecin traitant. De plus, l'histoire médicale retranscrite dans le dossier médical pouvait manquer de précisions. Le nombre de patients était insuffisant pour étudier les déterminants du parcours de soins selon le sous-type de tumeur, ou alors dans des sous-populations classées par critère d'âge (ce qui aurait pu être intéressant notamment du fait des particularités diagnostiques chez les nourrissons par exemple). Néanmoins, cela n'était pas l'objectif initial de notre étude, qui consistait en une description plus globale du parcours de soins de ces jeunes atteints de tumeurs solides. Pour tenter d'analyser les conséquences d'un retard diagnostique potentiel, il a été décidé de demander à un oncopédiatre expérimenté de revoir l'ensemble des dossiers afin d'estimer si l'intervalle de temps entre les symptômes et le diagnostic aurait pu être plus court et quelles avaient pu être les conséquences de ce retard. Bien que cette méthodologie soit discutable car soumise à une analyse non scientifiquement valide, elle s'appuie sur l'expérience d'un pédiatre spécialiste dans l'évolutivité de la maladie et du risque potentiel d'un potentiel délai.

En résumé, selon cette analyse, 44,3 % de la population totale semblait pouvoir avoir eu un diagnostic plus précoce. Les conséquences vitales ou fonctionnelles ont été estimées à 14,1 et 20,7 % de la population. Les risques fonctionnels estimés pouvaient consister en une chirurgie plus élargie, comme une amputation de membre pour un ostéosarcome, ou une

énucléation dans le cadre des rétinoblastomes. Ces conséquences semblent importantes, en termes d'impact sur la qualité de vie et sur les soins au long cours, même s'il est difficile de prédire de manière assurée que la prise en charge chirurgicale aurait été moins délabrante en cas de diagnostic plus précoce. D'autres auteurs ont étudié les conséquences de la durée du délai diagnostique dans des types spécifiques de cancers. Concernant les tumeurs cérébrales, des études récentes reportent la persistance de longs délais malgré les progrès dans l'imagerie médicale et l'accès précoce aux soins, qui semblent plus liés au type histologique tumoral [11] et à d'éventuelles caractéristiques biologiques intrinsèques des tumeurs. Par exemple, le délai diagnostique pour les médulloblastomes reste aux alentours de 2 mois (65 jours) dans l'étude française de Brasme et al., alors qu'il est pour tous les types histologiques confondus, de 6,5 mois (27,9 semaines) dans une étude allemande et 7,3 mois dans l'étude de Mehta et al. réalisée dans l'est du Canada [11-13]. Notre étude montre un délai diagnostique médian de 4 mois (avec des extrêmes allant de 0 à 60 mois) pour les tumeurs cérébrales de bas grade et de 1 mois pour celles de haut grade avec un nombre limité de patients. Dans une étude publiée en 2004, incluant 115 patients ayant un diagnostic d'ostéosarcome ou de sarcome d'Ewing, le délai diagnostique médian était de 3,8 mois, et était plus long chez les jeunes âgés de plus de 12 ans (4,2 vs 2,7 mois) [14]. Cette relation entre le délai et l'âge du patient était aussi retrouvée dans une étude multicentrique menée chez des patients atteints de tumeurs d'Ewing : sur les 436 patients inclus, le délai médian global était de 70 jours. L'étude montrait un délai spécifique de 94 jours chez les plus de 12 ans contre 45 jours pour les plus jeunes ($p < 0,001$) [15]. Dans notre étude, parmi les 17 patients atteints d'une tumeur osseuse, le délai diagnostique était de 2 mois.

Dans l'étude de Brasme et al., les délais médians étaient de 3,3 semaines pour les neuroblastomes, 2 semaines pour les tumeurs rénales, 8 semaines pour les tumeurs mésenchymateuses malignes, 8 semaines pour les rétinoblastomes et 5,5 semaines pour les lymphomes [3]. Ces valeurs semblent assez comparables aux nôtres. La figure 3 montre que les délais peuvent toutefois être très longs. Cette situation est bien connue pour les lymphomes Hodgkiniens ou les gliomes de bas grade, mais peut aussi se voir dans le cadre de sarcomes indolents [16]. Le lien entre un délai diagnostique allongé et une moins bonne évolution en termes de survie n'est pas prouvé. Cela n'a pas été démontré, par exemple, pour les tumeurs du système nerveux central, les ostéosarcomes et les sarcomes d'Ewing [3,14,17]. Certaines études, notamment concernant les tumeurs osseuses ont même montré de manière paradoxale qu'un délai diagnostique plus long était associé à une meilleure évolution [3]. Ces conclusions surprenantes peuvent s'expliquer par le fait qu'une tumeur rapidement progressive ou métastatique va être plus cliniquement expressive

qu'une tumeur moins agressive [3]. A contrario, un retard diagnostique chez les patients ayant un rétinoblastome augmente le risque d'extension loco-régionale et en conséquence grève le pronostic [18].

Plusieurs hypothèses peuvent être discutées pour expliquer certains résultats sur les influences socio-économiques vis-à-vis du parcours de soins. La nationalité parentale étrangère était associée à une réduction du délai diagnostique qui peut être secondaire au fait que ces parents ont tendance à avoir plus recours directement aux services des urgences. Or il a été démontré que le délai diagnostique était plus court lorsque la première consultation avait lieu aux urgences, dans notre étude comme dans d'autres [10,14], en lien probablement avec une plate-forme technique et un avis spécialisé plus facilement accessibles. Dans une étude Israélienne portant sur 315 enfants atteints de cancers, l'origine ethnique paternelle était parmi les meilleurs facteurs prédictifs du délai diagnostique, ce dernier étant plus court pour les enfants des pères d'origine Ashkénaze ou Arabe par rapport aux pères Séfarades [19]. Concernant la relation entre un délai diagnostique plus long et d'autres données sociodémographiques, Schurr et al., en Allemagne, ont démontré qu'il était associé avec un mode de vie rural dans une étude concernant les enfants et adultes atteints d'une tumeur osseuse [20]. De plus, Chantada et al. ont étudié les rétinoblastomes de l'enfant en Argentine, avec une relation retrouvée entre des parents ayant un bas niveau d'éducation et un plus long délai avant la première consultation médicale [21]. La profession parentale a aussi été analysée dans d'autres études : le délai diagnostique était plus court lorsque les mères étaient « au foyer » comparées à des mères ayant une « profession dite supérieure » à plus haut revenu [6,19]. Nos résultats concernant l'analyse par catégorie socioprofessionnelle maternelle semblent aller dans le même sens. Dans notre étude, nous avons aussi vu une influence du statut marital parental sur le parcours de soins.

En conclusion, cette étude permet de mieux comprendre quels sont les différents éléments qui constituent le parcours de soins d'une population d'enfants et adolescents avant de poser le diagnostic de tumeur solide. Elle peut être la première étape avant une analyse prospective multicentrique qui permettrait de préciser les composantes du parcours de soins et les actions possibles pour les influencer. De plus, cette étude confirme que les 1^{ers} signes du cancer sont polymorphes, mais « atypiques » dans 25 % des cas, ce qui devrait pouvoir alerter les premiers médecins consultés afin de prescrire les examens nécessaires ou orienter l'enfant vers le spécialiste adapté. Le médecin doit planifier de revoir l'enfant en l'absence de diagnostic clair ou de référer le patient à un spécialiste au moindre doute, ou alors dans un premier temps vers des urgences pédiatriques permettant un accès rapide à une plate-forme technique. Même si le cancer de l'enfant reste une situation rare pour un médecin non oncologue, notre étude montre que le délai diagnostique global est

finalemeht relativement court, et peut tout de même être qualifié de satisfaisant. Néanmoins, il faut retenir que 33 % des patients consultent au minimum 3 médecins avant d'être orientés de manière correcte, montrant qu'il reste encore difficile d'évoquer précocement le diagnostic de cancer pour un nombre important d'enfants. Cela pose notamment la question d'une meilleure formation de l'ensemble des médecins quant aux signes d'appel des cancers pédiatriques, que ce soit dans leur formation initiale ou ensuite, sous forme de formation continue. Des campagnes d'information, via les différentes associations de lutte contre le cancer, par exemple, pourraient

aussi être une piste permettant une amélioration dans la détection des signes précurseurs des cancers de l'enfant.

Remerciements : les auteurs tiennent à remercier Sandra Toscani et Socorro Flores, assistantes sociales au sein du département d'oncologie pédiatrique, des adolescents et des jeunes adultes de l'Institut Curie.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.11.002>.

Références

- [1] Orbach D, Gajdos V, Doz F, André N. Pièges et urgences diagnostiques des cancers de l'enfant. *Rev Prat* 2014;64:1276-83.
- [2] Lacour B, Clavel J. Aspects épidémiologiques des cancers de l'enfant. *Rev Prat* 2014;64:1264-9.
- [3] Brasme JF, Morfouace M, Grill J, Martinot A, Amalberti R, Bons-Letouzey C, et al. Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits. *Lancet Oncol* 2012;13(10):e445-59.
- [4] INCa (French national institute of cancer). La situation du cancer en France en 2012; 2012, <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/629-la-situation-du-cancer-en-france-en-2012>.
- [5] Najaf-Zadeh A, Dubos F, Pruvost I, Bons-Letouzey C, Amalberti R, Martinot A. Epidemiology and aetiology of paediatric malpractice claims in France. *Arch Dis Child* 2011;96(2):127-30.
- [6] Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. *Cancer* 2007;110(4):703-13.
- [7] Insee. Emploi et salaires. Insee references Site www.insee.fr; 2011.
- [8] Merle P. « La catégorie socio-professionnelle des parents dans les fiches administratives des élèves ». *Socio-logos* 2013;8, <http://socio-logos.revues.org/2719> [En ligne].
- [9] Dang-Tan T, Trottier H, Mery LS, Morrison HI, Barr RD, Greenberg ML, et al. Delays in diagnosis and treatment among children and adolescents with cancer in Canada. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(4):468-74.
- [10] Loh AH, Ha C, Chua JH, Seow WT, Chan MY, Tan AM, et al. Delays in diagnosis of pediatric solid tumors in Singapore. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(10):734-8.
- [11] Brasme JF, Chalumeau M, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Gaillard S, et al. Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-based study. *Eur J Pediatr* 2012;171(1):25-32.
- [12] Mehta V, Chapman A, McNeely PD, Walling S, Howes WJ. Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumors: an Eastern Canadian geographic study. *Neurosurgery* 2002;51(2):365-72 [discussion 72-3].
- [13] Molineus A, Boxberger N, Redlich A, Vorwerk P. Time to diagnosis of brain tumors in children: a single-centre experience. *Pediatr Int* 2013;55(3):305-9.
- [14] Goyal S, Roscoe J, Ryder WD, Gattamaneni HR, Eden TO. Symptom interval in young people with bone cancer. *Eur J Cancer* 2004;40(15):2280-6.
- [15] Brasme JF, Chalumeau M, Oberlin O, Valteau-Couanet D, Gaspar N. Time to diagnosis of Ewing tumors in children and adolescents is not associated with metastasis or survival: a prospective multicenter study of 436 patients. *J Clin Oncol* 2014;32(18):1935-40.
- [16] Kerouanton A, Jimenez I, Cellier C, Laurence V, Helfre S, Pannier S, et al. Synovial sarcoma in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(4):257-62.
- [17] Brasme JF, Grill J, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Gaillard S, et al. Long time to diagnosis of medulloblastoma in children is not associated with decreased survival or with worse neurological outcome. *PloS One* 2012;7(4):e33415.
- [18] Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol* 1999;83(12):1320-3.
- [19] Haimi M, Peretz Nahum M, Ben Arush MW. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21(1):37-48.
- [20] Schnurr C, Pippam M, Stuetzer H, Delank KS, Michael JW, Eysel P. Treatment delay of bone tumours, compilation of a sociodemographic risk profile: a retrospective study. *BMC Cancer* 2008;8:22.
- [21] Chantada G, Fandino A, Manzitti J, Urrutia L, Schwartzman E. Late diagnosis of retinoblastoma in a developing country. *Arch Dis Child* 1999;80(2):171-4.



Les nouvelles applications des méta-analyses d'essais randomisés sur données individuelles

Béranger Lueza^{1,2,3}, Benjamin Lacas^{1,2,3}, Jean-Pierre Pignon^{1,2,3}, Xavier Paoletti^{1,2,3}

Reçu le 28 octobre 2016

Accepté le 31 octobre 2016

Disponible sur internet le :
28 novembre 2016

1. Gustave-Roussy, université Paris-Saclay, service de biostatistique et d'épidémiologie, 94805 Villejuif, France
2. Oncostat CESP, INSERM, université Paris-Saclay, université Paris-Sud, UVSQ, 94085 Villejuif, France
3. Gustave-Roussy, plateforme Ligue nationale contre le cancer de méta-analyse en oncologie, 94085 Villejuif, France

Correspondance :

Xavier Paoletti, Gustave-Roussy, B2M, service de biostatistique et d'épidémiologie, 114, rue Edouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France.
xavier.paoletti@gustaveroussy.fr

Mots clés

Évaluation médico-économique
Bénéfice de survie
Biomarqueurs
Méta-analyse
Data-sharing
Essai randomisé

Keywords

Economic evaluation
Survival benefit
Biomarkers
Meta-analysis
Data sharing
Randomized trials

Résumé

Les méta-analyses sur données individuelles d'essais randomisés, qui représentent le plus haut niveau de preuve dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement, connaissent de nouvelles applications en recherche clinique. Cet article a pour objectif de passer en revue un certain nombre de celles-ci. Les méta-analyses sont ainsi de plus en plus utilisées pour l'évaluation médico-économique, impliquant des nouvelles mesures de l'effet traitement, et dans l'évaluation des biomarqueurs grâce à leur plus grande puissance statistique et la possibilité de valider les découvertes sur des données indépendantes. Cet article aborde également les perspectives ouvertes par les nouvelles sources de données, en particulier les registres d'essais randomisés, et les politiques de partage de données.

Summary

New applications for individual participant data meta-analyses of randomized trials

Meta-analyses of randomized trials using individual-participant data, which represent the highest level of evidence for the evaluation of a treatment effect, are now used in different contexts in clinical research. This article aims at reviewing some of these new applications. Meta-analyses are increasingly used in economic evaluation, which implies new measure outcomes of the treatment effect, as well as in biomarkers evaluations thanks to their higher statistical power and the possibility to validate findings on independent data. This article also considers the perspectives opened up by new data sources, such as randomized trials registers, and data sharing policies.

Introduction

Les méta-analyses sur données individuelles d'essais randomisés représentent le plus haut niveau de preuve dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement [1]. La méta-analyse consiste à recueillir les données provenant de tous les essais randomisés qui étudient la même question clinique et permet ainsi d'estimer l'effet traitement global par une analyse combinée des effets traitement estimés dans chaque essai [2]. Les méta-analyses standards comparent deux traitements alloués par randomisation dans chaque étude. Les méta-analyses en réseau comparent plusieurs interventions, étudiées directement ou indirectement via un comparateur commun, dans une pathologie donnée [3]. On obtient alors généralement une mesure d'effet relatif d'un traitement par rapport à un autre, comme l'*odds ratio* (OR) (pour les critères binaires) ou le *hazard ratio* (HR) (pour les critères de survie). Ces approches répandues pour mesurer l'effet traitement, ou plus généralement l'effet de toute intervention étudiée dans un essai randomisé, trouvent depuis peu de nouvelles applications qui feront l'objet de cette communication.

Les méta-analyses sont ainsi de plus en plus utilisées pour l'évaluation médico-économique. Pour ces évaluations, l'une des mesures de survie les plus utilisées pour estimer les critères d'efficacité est le bénéfice de survie restreint à un horizon temporel donné [4]. Plus récemment, le bénéfice de survie restreint a été proposé en recherche clinique, essai randomisé et méta-analyse confondus, comme mesure alternative aux mesures relatives de l'effet d'un traitement, notamment dans le cas de non-proportionnalité des risques de décès, c'est-à-dire lorsque l'effet relatif du traitement varie au cours du temps [5-7]. Les méta-analyses se révèlent également être un outil puissant pour répondre à des questions sur des sous-groupes de tailles limités au niveau d'un essai, en particulier afin d'étudier l'effet pronostique ou prédictif d'un biomarqueur. Les recommandations PRISMA (*Preferred Reporting Items for a Systematic review and Meta-Analysis*), qui sont l'équivalent des recommandations CONSORT adaptées pour les méta-analyses, et la politique du partage des données – *data-sharing* – doivent permettre de démocratiser encore plus les diverses utilisations des méta-analyses [8].

Dans la suite de cet article, nous n'aborderons pas les méta-analyses sur données publiées ni celles en réseau. Pour cette dernière approche qui rencontre un succès croissant, nous renvoyons le lecteur vers une publication récente du Bulletin [3]. Nous introduisons ici l'utilisation des méta-analyses dans le champ de l'évaluation médico-économique (« Méta-analyse et évaluation médico-économique ») et les problèmes de mesure d'effet traitement que cela soulève (« Le bénéfice de survie restreint en méta-analyse »), ainsi que l'évaluation des biomarqueurs (« Méta-analyse de biomarqueurs »). Finalement, nous aborderons brièvement les perspectives ouvertes par les nouvelles sources de données, en particulier les registres

d'essais randomisés, et les politiques de partage de données (nouvelles sources de données et *data-sharing*).

Méta-analyse et évaluation médico-économique

L'étude coût-efficacité, principal type d'évaluation médico-économique, permet de mettre en regard les bénéfices de santé d'un nouveau traitement et les coûts supplémentaires qu'il engendre, de manière à disposer d'un indicateur permettant aux décideurs de réaliser des arbitrages concernant le remboursement ou la fixation du prix d'un nouveau traitement. Le résultat d'une étude coût-efficacité s'exprime généralement en coût par année de vie gagnée ou en coût par année de vie en parfaite santé (pondération des années de vie par la qualité de vie pour obtenir des QALYs [*quality adjusted life-years*]). Dans les études coût-efficacité fondées sur des modèles où un malade passe par plusieurs états (suivi, récurrence, décès par exemple), chacun associé à des coûts, les méta-analyses et méta-analyses en réseau [3] sont de plus en plus utilisées pour estimer les paramètres de ces modèles tels que les probabilités de transition entre les états de santé [9,10]. L'intérêt essentiel est bien sûr de pouvoir bénéficier de la précision des estimations apportée par les grands effectifs et la large représentativité d'une méta-analyse. En revanche, cette approche repose sur l'hypothèse que l'effet d'un traitement ou le risque de récurrence sont suffisamment homogènes d'un pays à un autre pour que les estimations dans un pays puissent s'appliquer à la France. Deux groupes de recherche en économie de la santé associés à l'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) et à l'autorité de santé britannique *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) étudient ce sujet [11,12]. Les méta-analyses peuvent également servir de sources de données externes pour le long terme lorsque l'on cherche à extrapoler des courbes de survie dans le cadre d'une évaluation médico-économique avec un horizon « vie entière » [13]. Enfin une étude coût-efficacité peut être conduite à partir des données individuelles d'une méta-analyse en utilisant le bénéfice de survie comme critère d'efficacité [14]. C'est l'approche de choix pour une politique publique de financement de la santé reposant sur des preuves élevées. L'objectif de la méta-analyse à visée médico-économique est alors légèrement différent. Il ne s'agit plus de démontrer la supériorité relative d'une approche sur un critère clinique, mais de fournir une estimation d'un rapport coût-bénéfice afin de comparer ces approches. Pour pouvoir rattacher ce bénéfice à un coût, le HR ou l'OR sont insuffisants. Une mesure alternative, le bénéfice de survie restreint, est classiquement utilisée.

Le bénéfice de survie restreint en méta-analyse

Définition du bénéfice de survie restreint

Le bénéfice de survie restreint correspond à la différence des survies moyennes restreintes (*difference in restricted mean*

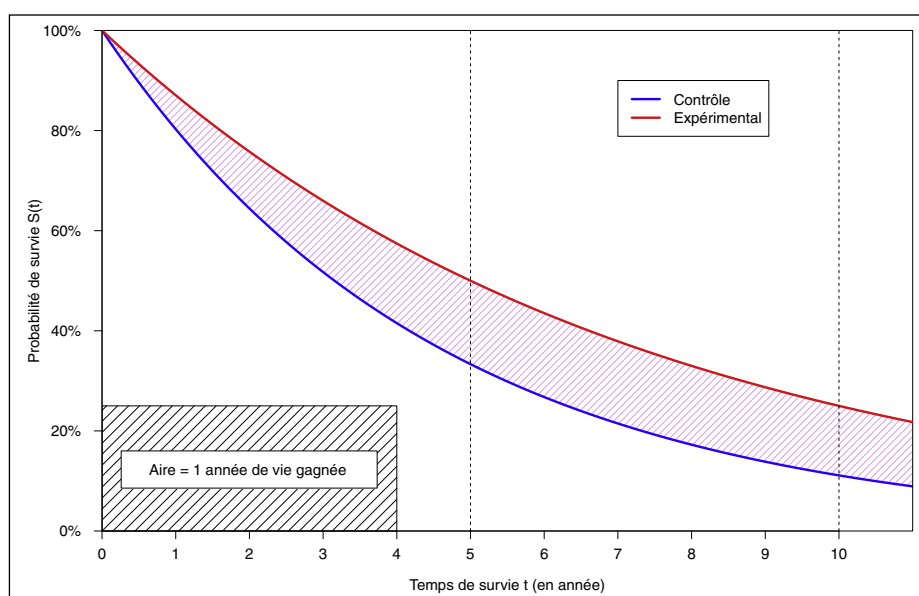


FIGURE 1

Représentation graphique du bénéfice de survie restreint à $t^* = 5$ ans et $t^* = 10$ ans

L'aire du rectangle hachurée en noir représente à titre illustratif un bénéfice de survie d'un an, c'est-à-dire l'échelle.

survival time) entre deux bras de traitement [5,15,16]. Il permet de quantifier l'effet d'un traitement et s'exprime en années de vie gagnées. La survie moyenne restreinte (*restricted mean survival time*) correspond à l'espérance de vie jusqu'à un horizon temporel t^* et a été développée en recherche clinique afin de se limiter au suivi d'un essai randomisé [17]. Graphiquement, le bénéfice de survie restreint à un temps donné correspond ainsi à l'aire entre deux courbes de survie jusqu'à l'horizon temporel considéré t^* . Pour un traitement expérimental qui serait toujours plus efficace que le traitement du bras contrôle, cette aire sera d'autant plus grande que l'horizon temporel t^* est éloigné.

La figure 1 montre les données d'un tel essai randomisé avec un HR en faveur du traitement expérimental fixé à $HR = 0,63$. L'aire entre les deux courbes de survie, hachurée en rose, correspond au bénéfice de survie. Si l'on restreint l'estimation du bénéfice de survie à 5 ans, l'aire rose de 0 à 5 ans vaut 6,9 mois en faveur du traitement expérimental. En d'autres termes, le traitement expérimental prolonge la survie moyenne (espérance de vie) pendant les 5 premières années suivant l'intervention de 6,9 mois. Le bénéfice de survie restreint à 10 ans, équivalent à l'aire rose de 0 à 10 ans, vaut lui 16,4 mois.

Estimation du bénéfice de survie restreint dans le cadre des méta-analyses

Le bénéfice de survie restreint a fait l'objet de travaux méthodologiques ayant montré son intérêt pour mesurer l'effet d'un traitement à partir d'un essai randomisé [5,15,16,18] et à partir

d'une méta-analyse [6,7,14]. Les études de simulation de Wei et al. et Lueza et al. ont démontré que la méthode dite « Pooled Kaplan-Meier » [6,7] fournissait les meilleures estimations du bénéfice de survie restreint global pour les méta-analyses. Cette méthode à deux étapes est basée sur l'estimation dans un premier temps des bénéfices de survie restreints estimés dans chaque essai j comme l'aire entre les courbes de survie de Kaplan-Meier des deux bras de traitement. Dans un second temps, le bénéfice de survie restreint global est ensuite estimé comme une moyenne pondérée des différents bénéfices de survie restreints soit par un modèle à effets fixes, soit par un modèle à effets aléatoires. L'utilisation d'un modèle à effets aléatoires de DerSimonian-Laird [19] est à privilégier [7].

La figure 2 représente les *forest-plots* respectivement des HR et des bénéfices de survie restreints à 10 ans estimés pour chaque essai et globalement par un modèle à effets aléatoires de DerSimonian-Laird [19] pour la méta-analyse Meta-Analysis of Chemotherapy in Nasopharynx Carcinoma (MAC-NPC) [20]. Cette méta-analyse sur données individuelles étudiait l'ajout de la chimiothérapie (CT) à la radiothérapie (RT) dans le cancer du nasopharynx. Pour chaque essai de la méta-analyse MAC-NPC, la significativité et le sens de l'effet traitement étaient similaires que l'effet traitement fût mesuré à l'aide du HR ou du bénéfice de survie restreint (figure 2). De même, avec ces deux mesures l'effet traitement global indiquait une diminution du risque de décès ($HR_{RT \text{ vs } RT+CT} = 1,22$; intervalle de confiance à (IC) 95 % : [0,98 ; 1,51]) ou une augmentation de la survie moyenne restreinte à 10 ans (0,49 an ; IC 95 % : [-0,06 ; 1,03]), en

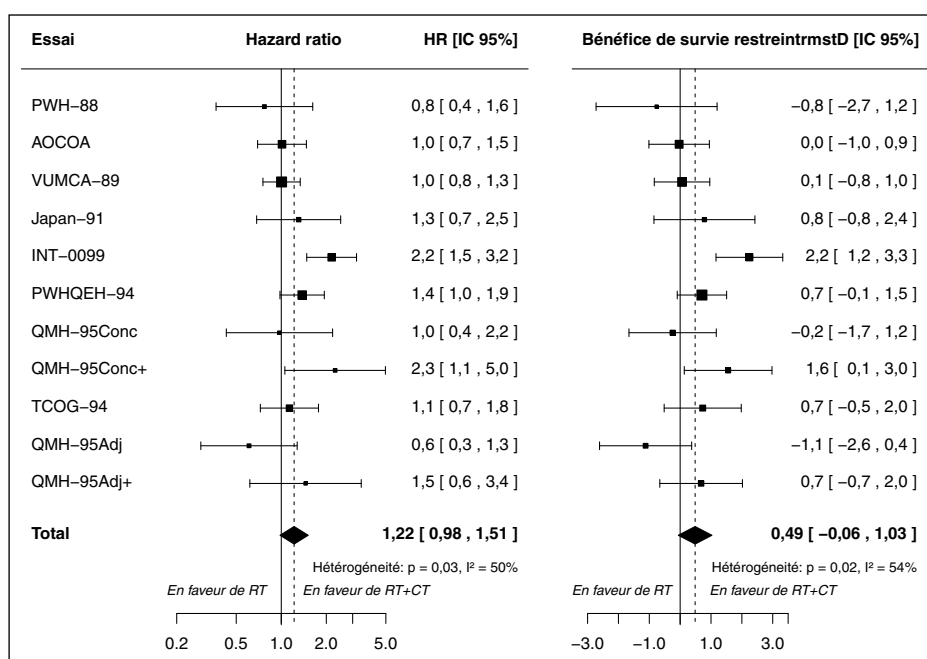


FIGURE 2

Forest-plot des hazard ratios (HR) de radiothérapie (RT) versus RT plus chimiothérapie (CT) et des bénéfices de survie restreints à $t^* = 10$ ans estimés avec un modèle à effets aléatoires pour la méta-analyse MAC-NPC

Les bénéfices de survie restreints (rmstD) sont exprimés en années. Voir références [7] et [20] pour plus d'informations.

faveur du bras RT + CT. Dans les deux cas, l'effet du traitement global était non significatif à un seuil de 5 % avec une P -valeur qui valait 0,08 pour la fois le test associé au HR et au bénéfice de survie restreint.

Avantages et inconvénients du bénéfice de survie restreint

Le bénéfice de survie restreint est présenté comme plus intuitif que le HR et plusieurs auteurs ont proposé son utilisation pour le design et l'analyse d'un essai randomisé car il présente plusieurs avantages [5,15,16,21,22]. C'est une mesure absolue qui prend en compte le risque de décès de base et l'effet relatif du traitement, et s'interprète comme un allongement de l'espérance de vie d'un patient. Cette mesure rapportée sur l'échelle du temps est donc plus intuitive qu'une réduction du risque de décès quantifiée par le HR. De plus, le bénéfice de survie restreint est une mesure qui s'applique quelle que soit la distribution des temps de survie et qui peut donc s'appliquer lorsque l'effet du traitement se modifie avec le temps, c'est-à-dire que les risques ne sont pas proportionnels. Un exemple parlant de risques non proportionnels est le cas de l'effet du bevacizumab en situation adjuvante dans le cancer du côlon qui diminue avec le temps [23].

L'inconvénient majeur du bénéfice de survie restreint est son estimation intrinsèquement dépendante du choix de l'horizon

temporel t^* . Dans le cas d'une méta-analyse, les essais peuvent avoir différents suivis. Il y a donc un compromis à réaliser entre choisir de petites valeurs de t^* qui reviendrait à censurer de nombreuses données avec une forte perte d'information, et de plus grandes valeurs de t^* qui nécessiteraient d'extrapoler la survie pour certains essais qui n'auraient plus de patient à risque à l'horizon t^* . Royston et Parmar, et Wei et al. ont suggéré de présenter le graphique du bénéfice de survie restreint en fonction de l'horizon t^* [5,6,15]. Ce type de graphique permet de juger de sa variation et de sa significativité pour différents horizons t^* .

Les recommandations PRISMA suggèrent de rapporter à la fois une mesure relative et une mesure absolue de l'effet traitement [8]. Le bénéfice de survie restreint est une mesure résumée non biaisée pour comparer des courbes de survie, contrairement au ratio des médianes de survie ou à un OR à un temps donné, qui bien qu'encore souvent utilisés sont à éviter du fait de leur biais important [24,25]. Le bénéfice de survie restreint devrait être plus largement considéré comme mesure complémentaire du HR dans l'analyse des essais et des méta-analyses, ce qui faciliterait également les études médico-économiques.

Méta-analyse de biomarqueurs

De plus en plus de traitements ont un mécanisme d'action qui limite son activité à des sous-groupes de patients qui auraient

certaines caractéristiques comme l'amplification d'HER2 pour le trastuzumab [26]. Ces biomarqueurs sont des facteurs prédictifs de la réponse au traitement et jouent un rôle central dans l'évaluation médicamenteuse. Ainsi, il a par exemple été montré que le gefitinib par rapport à l'association carboplatine et paclitaxel est bénéfique sur la survie sans progression chez les patients EGFR positif (HR = 0,48 [IC 95 % : 0,36 ; 0,64], $p < 0,001$) tandis qu'il est délétère chez les patients EGFR négatif (2,85 [2,05 ; 3,98], $p < 0,001$). L'interaction entre le traitement et le statut EGFR, qui permet de mettre évidence l'effet prédictif, était significative ($p < 0,001$) [26]. Mais une interaction nécessite un nombre d'événements important pour être statistiquement significative et est donc rarement rapportée. En outre la prévalence élevée de mutation EGFR (60 % parmi les patients évaluable) facilitait cette étude. À l'inverse, les prévalences des biomarqueurs sont parfois faibles, comme la translocation ALK prédictive de l'effet du crizotinib et observée chez moins de 5 % des patients atteint d'un cancer bronchique non à petite cellule [27], ou l'impact prédictif de la mutation KRAS sur le traitement par cetuximab qui dépend du codon sur lequel apparaît la mutation [28]. Étudier ces sous-groupes sur une étude isolée manque donc de puissance. Surtout, l'identification des biomarqueurs qui repose largement sur des études rétrospectives où sont testés de nombreux candidats, doit impérativement être validée sur des séries indépendantes. Afin de montrer que l'efficacité d'un traitement est différente chez des patients mutés et non mutés pour un biomarqueur (effet prédictif de réponse au traitement), le gain de puissance statistique apporté par une méta-analyse de biomarqueurs et la possibilité d'utiliser plusieurs bases de données indépendantes sont essentiels. La figure 3 présente un cas théorique dans lequel la fréquence de mutation d'un marqueur serait de 50 %, avec un taux d'événements de 40 et 50 % chez les patients mutés et non mutés respectivement. On observe que pour mettre en évidence un effet traitement deux fois plus important chez les patients mutés par rapport aux non mutés (ou inversement), il serait nécessaire d'inclure plus de 1000 patients [29]. Alors que des études seules incluent rarement autant de patients, ce nombre peut être atteint dans une méta-analyse.

Le projet LACE-Bio (*Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation Biology*) était un regroupement de quatre essais randomisés étudiant l'effet de la chimiothérapie adjuvante à base de carboplatine ou cisplatine. L'une des analyses de biomarqueurs réalisées concernait le gène *TP53*. Le *forest-plot* de la figure 4 montre que les effets prédictifs sur la survie globale étaient non significatifs au seuil de 5 % pour les essais pris indépendamment (105, 178, 397 et 524 patients). Bien que l'effet prédictif fût également non significatif dans la méta-analyse, l'effet était cependant plus prononcé (1 204 patients, $p = 0,06$) grâce au gain de puissance [30]. De même Neuzillet et collègues ont étudié l'association des mutations sur les gènes *TP53* et *FGFR3* dans les cancers de la vessie [31]. Alors que chaque

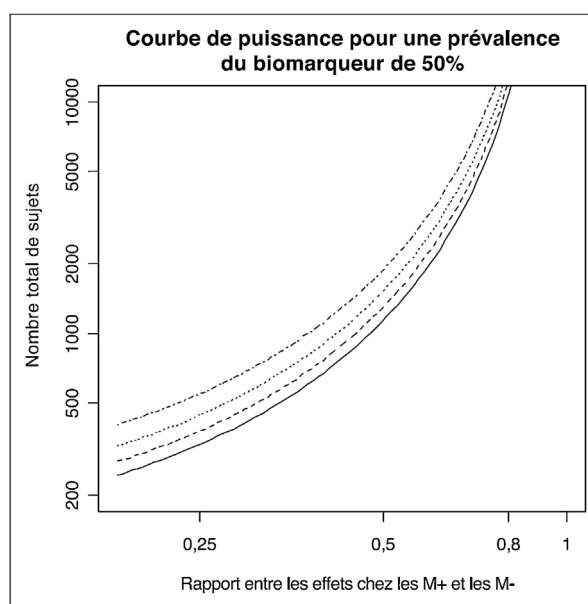


FIGURE 3

Tailles d'échantillon pour détecter une interaction entre l'effet du traitement et un biomarqueur de prévalence 50 % avec une puissance de 80 % (courbe pleine), 85, 90, et 95 %

étude prise séparément concluait à un lien fort, la méta-analyse de huit études dont une non publiée a permis de démontrer que :

- le stade et le grade de la maladie jouaient chacun le rôle de facteur de confusion car ils étaient associés au risque de mutation de façon inverse pour chacun des deux gènes ;
- que l'association entre *FGFR3* et *TP53* était beaucoup plus faible que pensée initialement.

Une méta-analyse de biomarqueurs n'est cependant pas un simple regroupement d'essais. Outre les problèmes et vérifications inhérents aux méta-analyses classiques [2], des problèmes supplémentaires liés aux biomarqueurs et/ou à la détection des mutations peuvent apparaître. Dans le cadre du projet LACE-Bio, par exemple, l'expression de la protéine ERCC1 avait été mesurée par immunohistochimie en 2006 et 2011, avec le même anticorps. D'importantes différences avaient été observées entre les résultats des deux expériences, conduisant à classer plus de patients ERCC1 positif en 2011. Une hypothèse était un changement des propriétés de l'anticorps entre les deux lots utilisés. De plus, l'utilisation d'un autre anticorps n'était pas envisageable car les isoformes détectées étaient différentes [32]. Afin qu'il y ait le moins de différence possible dans les analyses biologiques (comme le choix de l'anticorps), il est préférable qu'un seul laboratoire s'occupe de toutes les analyses des essais inclus dans la méta-analyse. Le résultat est qu'une base complète de plusieurs études de plusieurs pays, avec des données tant cliniques que biologiques standardisés, est

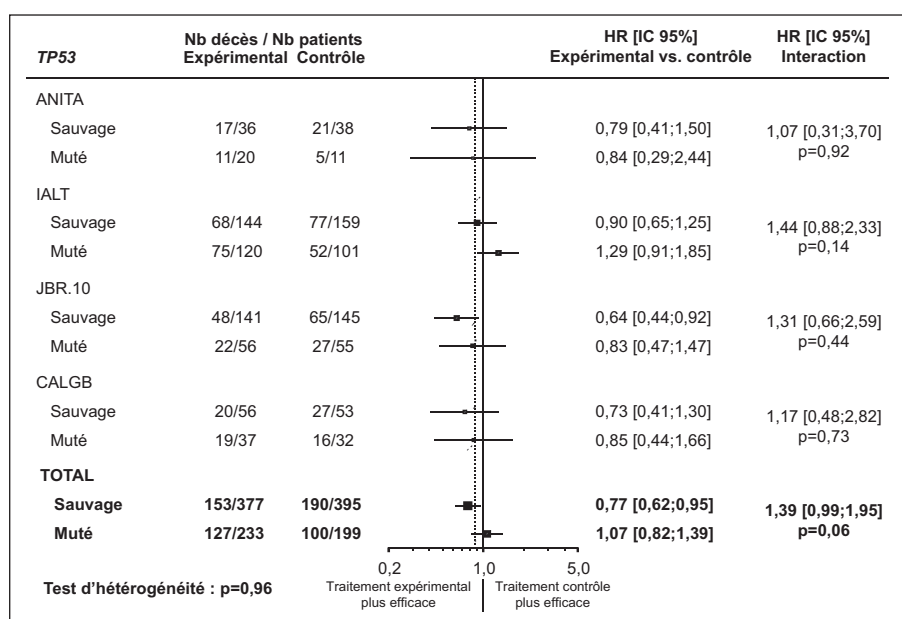


FIGURE 4

Forest-plot de l'effet du traitement sur la survie globale par essai et par statut mutationnel du gène TP53

ANITA : Adjuvant Navelbine International Trialist Association ; IALT : International Adjuvant Lung Cancer Trial ; JBR : Joint BRonchus ; CALGB : Cancer and Leukemia Group B ; HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance. Le HR d'interaction est le ratio du HR de l'effet traitement chez les patients avec TP53 muté divisé par celui des patients avec TP53 sauvage.

constituée, ce qui ouvre des champs de recherche importants. Dans le cas d'ERCC1, les premiers résultats [33] ont été contredits par la méta-analyse et la conclusion définitive était l'absence de valeur prédictive de réponse au traitement par chimiothérapie concomitante à base de cisplatine ou carboplatine.

La méta-analyse d'essais randomisés est une approche centrale pour la démonstration de la valeur prédictive de réponse au traitement d'un biomarqueur. La validation d'un facteur prédictif de réponse au traitement ne pouvant s'effectuer que dans le cadre d'un essai randomisé, la méta-analyse apporte d'une part une puissance statistique importante, d'autre part la possibilité d'une validité externe. L'utilisation de données individuelles permet en outre de prendre en compte dans une analyse multivariée les facteurs pronostiques connus et les facteurs associés aux biomarqueurs. Les données des études de facteurs prédictifs au traitement devraient être systématiquement mises à disposition de la communauté en vue de méta-analyses.

Nouvelles sources de données et data-sharing

Une composante lourde et essentielle d'une méta-analyse sur données individuelles est la collecte d'informations. Traditionnellement, les responsables des essais, en particulier les investigateurs principaux, étaient invités à participer à la méta-analyse en fournissant leurs données. Toutefois, de plus en plus de données sur les essais randomisés sont maintenant

disponibles via d'autres sources. On citera notamment les données de résultats publiés sur les registres d'essais randomisés comme clinicaltrials.gov ou celles proposées par la Food and Drug Administration (FDA) ou l'European Medicines Agency (EMA) pour les études d'enregistrement [34]. Même si ces nouvelles sources ont l'immense avantage de l'exhaustivité (quasiment toutes les études récentes sont enregistrées sur clinicaltrials.gov), d'une part, elles ne permettent pas toutes les vérifications nécessaires de la qualité de la conduite de l'essai dont on obtient des données individuelles, d'autre part, les résultats ne sont qu'insuffisamment transmis au site [35]. Une seconde révolution s'annonce, sous la pression accrue des pouvoirs publics, des associations de patients et des grandes revues, pour accélérer le partage des données. Aux premières initiatives d'industrielles, notamment du laboratoire GSK [36] de mettre à disposition des chercheurs les données résumées de leurs essais thérapeutiques, un consortium de laboratoires pharmaceutiques a accepté de faciliter l'accès aux données individuelles de leurs essais. Le site datasharing.gov, qui liste les essais thérapeutiques mis à disposition sur simple demande, contient des centaines d'entrées dans de très nombreuses maladies et indications. Ce processus est en cours d'accélération suite à l'annonce en février 2016 de l'International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE) de conditionner la publication des articles de résultats d'essais thérapeutiques à la mise à disposition des données individuelle aux chercheurs [37]. À partir

de février 2017, le protocole devra détailler comment cet accès est rendu possible. Les modalités (données qui ont servi à la publication ou ensemble des données, délais etc.) font l'objet d'importantes tractations, mais l'idée directrice est que tout chercheur pourra rapidement accéder aux données individuelles anonymisées sans nécessité d'obtenir l'accord du promoteur. Le *National Institute of Health* (NIH) américain est allé encore plus loin en demandant que la totalité des données des essais financés sur des fonds publics américains soient prochainement mises dans un répertoire centralisé selon un format prédéfini et en libre accès [38]. Des fonds spéciaux ont été fournis aux centres de traitement des données des grands groupes coopérateurs pour leur permettre d'assurer cette lourde mission. Cette initiative suscite la suspicion des investigateurs qui craignent que de nombreux résultats soient publiés par d'autres chercheurs que ceux qui ont réalisé l'essai. Néanmoins, suite aux nombreux scandales sanitaires, à la pression accrue de la société civile pour accélérer le passage de la recherche à la prise en charge des patients, il semble difficile de retarder, parfois pour de nombreuses années, des résultats qui pourraient bénéficier à la collectivité [39].

Au fur et à mesure que les méta-analyses entrent dans les habitudes d'évaluation, on a vu se multiplier les méta-analyses partielles, ou, pire, les revues de la littérature habillées comme des méta-analyses. Les problèmes méthodologiques sont alors nombreux. Ils vont de l'erreur méthodologique systématique comme la non prise en compte de certaines études du fait d'une recherche bibliographique incomplète, les erreurs d'analyses statistiques, aux erreurs de conceptions avec des définitions hétérogènes des interventions, des populations, en passant par la fraude pure et simple [40]. Un effort, similaire à celui fait pour le CONSORT pour les essais randomisés, a été entrepris pour donner des recommandations sur la conduite des méta-analyses. Ainsi, les recommandations PRISMA pour les méta-analyses sur données publiées [41] ont été étendues au cas des méta-analyses sur données individuelles [8] et à celui des méta-analyses en réseau [42]. L'objectif est toujours d'assurer qu'une information scientifique de qualité soit présentée pour l'aide à la décision. C'est d'autant plus important que les méta-analyses servent à l'élaboration de nombreux thésaurus de recommandations de prises en charge. Les différents promoteurs français et en particulier les groupes coopérateurs doivent très rapidement trouver le bon compromis entre donner l'accès aux données des essais et réaliser les différentes recherches prévues.

Participer aux méta-analyses permet de contribuer activement à l'exploitation de données de façon exhaustive et méthodologiquement correcte, tout en satisfaisant aux exigences de partage des données.

Discussion

Le champ des méta-analyses est vaste et nous nous sommes centrés sur les nouvelles applications de ces outils permettant de combiner les résultats de l'ensemble des études réalisées sur un sujet donné. Parmi les aspects que nous n'avons pas abordés, la méta-analyse sur données publiées connaît une structuration importante sous l'influence de la Cochrane. Nous renvoyons le lecteur vers le site de la Cochrane qui détaille les approches et fournit un logiciel pour aider à la réalisation de ce type de méta-analyses [43]. De même, ce qui touche à la méta-analyse en réseau ou à la validation de critères de substitution a déjà été traité dans ce journal [3,44].

Quelle que soit l'application, la méta-analyse représente un grand investissement en moyens, en temps et en personnes pour la collecte, la vérification et l'analyse de ces données car pour être valable la grande majorité des données produites sur une question de recherche doit être recueillie. Ce travail de recueil va être transformé très prochainement par la volonté politique d'assurer la mise à disposition de la communauté des données des essais randomisés, du moins de ceux financés sur fonds publics. Les défis que cela représente tant pour les promoteurs que pour les investigateurs et les chercheurs sont immenses, mais à n'en pas douter ils modifieront profondément notre relation au partage des données et la production de rapports d'analyse joints. Il ouvre des perspectives uniques tant dans le domaine médico-économique que dans celui de l'identification de sous-groupes répondeurs au traitement en produisant un niveau de preuve élevé. Avoir un socle de recommandations, des sortes de « bonnes pratiques de rapports d'analyse » est essentiel pour éviter la profusion de résultats inconsistants, faux ou tendancieux. C'est le rôle des recommandations PRISMA.

Remerciements : ce travail a été financé par l'ITMO Cancer et l'IRESP à travers le « Plan Cancer 2009-2013 », et par la Ligue nationale contre le cancer.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] HAS. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique; 2013.
- [2] Pignon JP, Aupérin A, Hill C. Méta-analyses sur données individuelles et évaluation thérapeutique en oncologie. *Bull Cancer* 2007;94:957-64.
- [3] Ribassin-Majed L, Pignon J-P, Michiels S, Blanchard P. Méta-analyses en réseau : intérêt et limites en oncologie. *Bull Cancer* 2016;103:289-93.
- [4] Anell A, Norinder A. Health outcome measures used in cost-effectiveness studies: a review of original articles published between 1986 and 1996. *Health Policy* 2000; 51:87-99.
- [5] Royston P, Parmar M. The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the

- proportional hazards assumption is in doubt. *Stat Med* 2011;30:2409–21.
- [6] Wei Y, Royston P, Tierney JF, Parmar MKB. Meta-analysis of time-to-event outcomes from randomized trials using restricted mean survival time: application to individual participant data. *Stat Med* 2015;34:2881–98.
 - [7] Lueza B, Rotolo F, Bonastre J, Pignon J-P, Michiels S. Bias and precision of methods for estimating the difference in restricted mean survival time from an individual patient data meta-analysis. *BMC Med Res Methodol* 2016;16:37.
 - [8] Stewart LA, Clarke M, Rovers M, Riley RD, Simmonds M, Stewart G, et al. Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *JAMA* 2015;313:1657.
 - [9] Ramaekers BLT, Joore M, Lueza B, Bonastre J, Mauguén A, Pignon J-P, et al. Cost effectiveness of modified fractionation radiotherapy versus conventional radiotherapy for unresected non-small-cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol* 2013;8:1295–307.
 - [10] Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Heal* 2011;14:429–37.
 - [11] Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 1: introduction. *Med Decis Mak* 2013;33:597–606.
 - [12] Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: part 1. *Value Heal* 2011;14:417–28.
 - [13] Guyot P, Ades AE, Beasley M, Lueza B, Pignon J-P, Welton NJ. Extrapolation of survival curves from cancer trials using external information. *Med Decis Mak* 2016. <http://dx.doi.org/10.1177/0272989X16670604>.
 - [14] Lueza B, Mauguén A, Pignon J-P, Rivero-Arias O, Bonastre J. Difference in restricted mean survival time for cost-effectiveness analysis using individual patient data meta-analysis: evidence from a case study. *Plos One* 2016;11:e0150032.
 - [15] Royston P, Parmar MK. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Med Res Methodol* 2013;13:152.
 - [16] Uno H, Claggett B, Tian L, Inoue E, Gallo P, Miyata T, et al. Moving beyond the hazard ratio in quantifying the between-group difference in survival analysis. *J Clin Oncol* 2014;32:2380–5.
 - [17] Karrison T. Use of Irwin's restricted mean as an index for comparing survival in different treatment groups—interpretation and power considerations. *Control Clin Trials* 1997;18:151–67.
 - [18] Trinquart L, Jacot J, Conner SC, Porcher R. Comparison of treatment effects measured by the hazard ratio and by the ratio of restricted mean survival times in oncology randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2016;34:1813–9.
 - [19] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177–88.
 - [20] Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan ATC, Onat H, Chua DTT, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:47–56.
 - [21] Royston P, Parmar MKB. Augmenting the logrank test in the design of clinical trials in which non-proportional hazards of the treatment effect may be anticipated. *BMC Med Res Methodol* 2016;16:16.
 - [22] Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015;16:928–36.
 - [23] Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Lopa SH, et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the national surgical adjuvant breast and bowel project C-08 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:359–64.
 - [24] Michiels S, Piedbois P, Stewart L, Pignon J. Meta-analysis when only the median survival times are known: a comparison with individual patient data results. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21:119–25.
 - [25] Cortés J, González JA, Campbell MJ, Cobo E. A hazard ratio was estimated by a ratio of median survival times, but with considerable uncertainty. *J Clin Epidemiol* 2014;67:1172–7.
 - [26] Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947–57.
 - [27] Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385–94.
 - [28] Atreya CE, Corcoran RB, Kopetz S. Expanded RAS: refining the patient population. *J Clin Oncol* 2015;33:682–5.
 - [29] Kramar A, Mathoulin-Pélissier S. Méthodes biostatistiques appliquées à la recherche clinique en cancérologie. John Libbey Eurotext; 2011.
 - [30] Ma X, Le Teuff G, Lacas B, Tsao MS, Graziano S, Pignon J-P, et al. Prognostic and predictive effect of tp53 mutations in patients with non-small cell lung cancer from adjuvant cisplatin-based therapy randomized trials: a LACE-bio pooled analysis. *J Thorac Oncol* 2016;11:850–61.
 - [31] Neuzillet Y, Paoletti X, Ouerhani S, Mongiat-Artus P, Soliman H, de The H, et al. A meta-analysis of the relationship between FGFR3 and TP53 mutations in bladder cancer. *Plos One* 2012;7:e48993.
 - [32] Friboulet L, Olausson KA, Pignon J-P, Shepherd FA, Tsao M-S, Graziano S, et al. ERCC1 isoform expression and DNA repair in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1101–10.
 - [33] Olausson KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, André F, Haddad V, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:983–91.
 - [34] Bonini S, Eichler H-G, Wathion N, Rasi G. Transparency and the European Medicines Agency — sharing of clinical trial data. *N Engl J Med* 2014;371:2452–5.
 - [35] Nguyen T-A-H, Dechartres A, Belgherbi S, Ravaud P. Public availability of results of trials assessing cancer drugs in the United States. *J Clin Oncol* 2013;31:2998–3003.
 - [36] Nisen P, Rockhold F. Access to patient-level data from GlaxoSmithKline clinical trials. *N Engl J Med* 2013;369:475–8.
 - [37] Taichman DB, Backus J, Baethge C, Bauchner H, de Leeuw PW, Drazen JM, et al. Sharing clinical trial data: a proposal from the international committee of medical journal editors. *JAMA* 2016;315:467.
 - [38] National Institute of Health: Office of Science Policy. Clinical research policy [Internet]. [cited 2016 Oct 24]; available from: <http://osp.od.nih.gov/office-clinical-research-and-bioethics-policy/clinical-research-policy/clinical-trials>.
 - [39] Drazen JM. Sharing individual patient data from clinical trials. *N Engl J Med* 2015;372:201–2.
 - [40] Ioannidis JPA. The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. *Milbank Q* 2016;94:485–514.
 - [41] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Plos Med* 2009;6:e1000097.
 - [42] Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* 2015;162:777.
 - [43] The Cochrane library. Cochrane systematic reviews [Internet]. [cited 2016 Oct 24]; available from: <http://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-systematic-reviews.html>.
 - [44] Paoletti X, Rotolo F, Michiels S. Quelles exigences pour qu'un biomarqueur puisse être un critère de substitution acceptable ? *Bull Cancer* 2016;103:563–70.



Métadonnées et leurs applications possibles en radiothérapie

Sébastien Guihard¹, Juliette Thariat², Jean-Baptiste Clavier¹

Reçu le 17 octobre 2016
Accepté le 21 octobre 2016
Disponible sur internet le :
30 novembre 2016

1. Centre Paul-Strauss, service de radiothérapie, 3, rue de la Porte-de-l'Hôpital, BP 30042, 67065 Strasbourg cedex, France
2. Centre Lacassagne, service de radiothérapie, 227, avenue de la Lanterne, 06200 Nice, France

Correspondance :

Sébastien Guihard, Centre Paul-Strauss, service de radiothérapie, 3, rue de la Porte-de-l'Hôpital, BP 30042, 67065 Strasbourg cedex, France.
seb.guihard@gmail.com

Mots clés

Cancer
Métadonnées
Oncologie
Radiothérapie
Données patient
Ontologie

Résumé

La notion de « big data », ou métadonnées, indique un changement d'échelle dans l'exploitation des données et leur agrégation en bases de données à large échelle grâce à l'amélioration des moyens informatiques. Un des enjeux lors de la constitution de métadonnées dans le contexte de la radiothérapie est la traduction des éléments recueillis en données exploitables, l'exploitation des données encore non valorisées ou « dark data » et la fusion de bases de données de nature différentes. Le temps et les infrastructures consacrées au recueil de données à visée de recherche, en sus des informations utiles au soin courant, ne doivent pas impacter de manière négative sur la relation soignant-soigné, le processus général du soin et la qualité des données recueillies. L'utilisation des métadonnées nécessite un effort collectif des médecins, des physiciens, des constructeurs de logiciels et des autorités de santé pour créer, organiser et exploiter les métadonnées en radiothérapie et, au-delà, en oncologie. Elles mettent en jeu une nouvelle culture à acquérir, des difficultés légales, des questions éthiques et des infrastructures informatiques adaptées. Les processus et enjeux sont évoqués dans cet article.

Keywords

Cancer
Big data
Radiotherapy
Oncology
Patient-reported outcome
Ontology

Summary

Big data and their perspectives in radiation therapy

The concept of big data indicates a change of scale in the use of data and data aggregation into large databases through improved computer technology. One of the current challenges in the creation of big data in the context of radiation therapy is the transformation of routine care items into dark data, i.e. data not yet collected, and the fusion of databases collecting different types of information (dose-volume histograms and toxicity data for example). Processes and infrastructures devoted to big data collection should not impact negatively on the doctor-patient relationship, the general process of care or the quality of the data collected. The use of big data

requires a collective effort of physicians, physicists, software manufacturers and health authorities to create, organize and exploit big data in radiotherapy and, beyond, oncology. Big data involve a new culture to build an appropriate infrastructure legally and ethically. Processes and issues are discussed in this article.

Introduction

La prise en charge d'un patient permet de générer des données épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques ou des données d'évaluation (contrôle tumoral, effets secondaires, qualité de vie...). La notion de « big data » ou métadonnées indique un changement d'échelle dans l'exploitation de ces données. Leur agrégation en bases de données à large échelle grâce à l'amélioration des moyens informatiques permet d'éliminer le bruit de fond (et donnée manquantes ou manque relatif de qualité de données) inhérent aux petites études et offre un important potentiel d'exploitation [1]. En radiothérapie, les métadonnées pourraient permettre de développer des modèles prédictifs de réponse et toxicité et le développement de traitements personnalisés guidés par des logiciels d'aides à la décision [2,3]. Un ensemble d'infrastructures informatiques et de changements de culture est nécessaire pour que ces projets se réalisent dans notre quotidien. Un des atouts de la radiothérapie est d'être déjà ancrée dans un processus rigoureux d'assurance qualité et l'outil informatique est complètement intégré dans le fonctionnement des services de radiothérapie.

Description du processus : générer, organiser, extraire, exploiter

Nature des données

En radiothérapie, les compromis dosimétriques sont établis de façon à assurer l'irradiation à pleine dose des volumes tumoraux tout en limitant la dose reçue aux organes à risque afin de ne pas dépasser un risque estimé de toxicité sévère de plus de 5 % parmi les individus irradiés. La plupart des corrélations disponibles ont été obtenues a posteriori avec des estimations car avant l'avènement du scanner dosimétrique systématique, la dose aux organes à risque n'était pas calculée, mais estimée. Certaines toxicités sont difficiles à investiguer en termes de relations dose-volume sur l'organe du fait de leur rareté (myélite, neuropathie optique). Redéfinir ces relations dose-effet et la définition de nouvelles corrélations sur des organes jusqu'à présent négligés nécessite de larges cohortes de patients, et la collection à large échelle de doses et volumes d'organes à risque irradiés et de toxicités. La base de données contient un échantillon aléatoire de patients comparables avec suffisamment de puissance statistique.

Les données à collecter dépendent également des questions posées, et elles sont nombreuses en oncologie, en voici quelques exemples [4] :

- quelle dosimétrie d'épargne des tissus sains peut-on attendre pour un patient vu la proximité du volume cible ? Les données nécessaires sont les volumes des organes à risques, les dosimétries antérieures de patients comparables, les relations entre les volumes. La base de données nécessaire contient les dosimétries comparables à celle du patient ;
- les patients ruraux bénéficient-ils d'un dépistage adapté ? Présentent-ils des tumeurs à un stade plus avancé au diagnostic ? Les données nécessaires sont les stades au diagnostic et les lieux de résidence. La base de données contient la population cible ou un échantillon représentatif ;
- ce patient sera-t-il atteint d'une xérostomie de grade 2 ou plus, un an après la fin du traitement ? Les données nécessaires concernent les histogrammes doses volumes des glandes salivaires, la sensation de xérostomie rapportée par les patients, le flux salivaire mesurable en quantité et en qualité. La base de données contient un échantillon aléatoire de patients comparables avec suffisamment de puissance statistique ;
- l'institution X traite-t-elle aussi bien que l'institution Y ? Les données nécessaires concernent les diagnostics, les cofacteurs cliniques, les mesures de qualité de vie, de toxicité et de survie. La base de données contient tous les patients de chaque institution.

Comment répondre à ces questions et aux nombreuses autres ? De par les progrès des statistiques et de l'informatique, il est possible de le faire grâce aux métadonnées, qui peuvent finalement se résumer ici comme une technique d'exploitation de bases de données de très grande taille.

Générer des données

Les essais cliniques et les études rétrospectives produisent des informations structurées de bonne qualité mais ne concernent qu'environ 3 % des patients aux États-Unis et il existe d'importants biais de sélection qui rendent les conclusions issues de ces données peu extrapolables à une population plus générale. Des données pour les 97 % des patients restants sont produites pendant la prise en charge mais jamais exploitées car non structurées et très coûteuses à extraire dans nos pratiques actuelles [5]. Elles sont appelées « dark data » par analogie avec la « dark matter », la matière noire en astrophysique et l'un des enjeux des métadonnées est leur mise en valeur soit par le « data mining » ou plus intéressant par le « data farming » [6]. Le terme « data mining » implique que l'information dont nous avons besoin existe et n'attend que d'être extraite et utilisée. Le

terme « data farming » renvoie à une vision à plus long terme d'un ensemble de processus évolutifs :

- l'organisation de l'activité clinique ;
- l'informatique ;
- l'ontologie.

La production des données se fait à différents échelons du système de santé : l'état civil et les actes réalisés autour du patient sont renseignés dans le système d'information hospitalier (SIH), le traitement médicamenteux dans les logiciels des pharmacies d'établissement, les effets secondaires recueillis par les patients (*Patient-reported outcomes* [PRO]) peuvent être produits à domicile, etc. En ce qui concerne la radiothérapie, la production se réalise dans les logiciels de planification dosimétrique (Treatment Planning System [TPS]), les logiciels d'enregistrement et vérification (Record and Verify).

Un des enjeux lors de la constitution de métadonnées dans le contexte de la radiothérapie est la traduction des éléments recueillis en données exploitables, l'exploitation des données encore non valorisées ou « dark data » et la fusion de bases de données de nature différentes. Le temps consacré au recueil de données à visée de recherche (même si indirectement il est dans l'intérêt des patients mais de façon moins immédiate) en sus des informations utiles au soin courant, ne doit pas impacter de manière négative sur la relation soignant-soigné, le processus général du soin et la qualité des données recueillies [4]. Actuellement, les données médicales sont produites en format texte, stockées dans des logiciels ou sur papier. Leur transformation en un format exploitable statistiquement est consommatrice de temps humain et logiciel. Par exemple, rapporter dans un dossier médical une « mucite de grade 3 survenue à 68 Gy » fait partie des bonnes pratiques cliniques de la surveillance en cours d'irradiation d'un cancer ORL. Dans un logiciel « classique », cela nécessite de taper 29 caractères et 6 fois sur la barre espace. La transformer en donnée exploitable pour les métadonnées nécessite ensuite une intervention humaine dédiée qui lit l'information écrite et l'implémente dans un logiciel spécifique. Les coûts de production et d'exploitation de cette donnée d'observation pourtant très pertinente (elle signifie une mauvaise tolérance du traitement) sont donc très importants et constituent des obstacles insurmontables quand ils sont multipliés un très grand nombre de fois, ce qui est le cas dans une pratique clinique quotidienne. Cet exemple illustre la nécessité de basculer la logique de création des données directement exploitables dans un double objectif :

- répondre à la nécessité des bonnes pratiques, dans notre exemple : rapporter une toxicité de grade 3 dans le dossier médical et la communiquer à nos correspondants ;
- implémenter simultanément l'information dans une base de métadonnées sous un format directement exploitable.

Cette démarche nécessite un changement de culture médicale avec la nécessité d'une nomenclature et d'une méthodologie de recueil standardisées. Par exemple, au lieu de rapporter

librement avec des termes choisis sous une forme littérale une situation, le clinicien remplit des cases prédéfinies et non modifiables. Ainsi, une description clinique textuelle dans un dossier médical telle que « Mme Y est atteinte d'une dermite ulcérée confluyente et hémorragique de grade 3 (CTCAE [Common Terminology Criteria for Adverse Events]), située au niveau du creux axillaire, très douloureuse. Un traitement par du paracétamol et de la codéine a été nécessaire » est littéraire et correspond au métier médical tel qu'il peut être perçu. Dans une logique de métadonnées, la description de la situation devient une succession d'items codés en chiffres dans des champs prédéfinis :

- l'item dermite est documenté « 3 » signifiant un grade 3 selon la classification CTCAE ;
- l'item traitement antalgique renseigné avec un « 2 » signifiant palier de niveau 2, etc.

L'information déjà formatée est ensuite récupérée avec les autres données du traitement dans la base de données.

Afin de permettre aux différents acteurs de cette chaîne de production de communiquer, il est nécessaire de définir un langage et un format commun standardisé. La standardisation des données a posteriori est coûteuse [7] et génératrice d'erreurs d'interprétation. La sémantique utilisée est appelée « ontologie informatique » qui, dans le domaine des métadonnées en oncologie, en est à ses balbutiements et ne couvre encore pas tout le champ nécessaire [4,5]. Aux États-Unis, l'ontologie la plus utilisée est la Systematized Nomenclature of Medicine-Clinical Terms (SNOMED CT) dont une version est disponible en français (site asip santé <http://esante.gouv.fr/asip-sante>), d'autres standards ontologiques sont disponibles pour les structures dosimétriques (DICOM-RT, par exemple) [8]. Ces nomenclatures communes sont indispensables dans l'optique d'une utilisation de données entre plusieurs institutions et peuvent sembler dans un premier abord très normatives [4]. L'American Association of Physicists in Medicine (AAPM) a créé un groupe de travail le Task Group 263 dont la mission est de proposer une nomenclature standardisée des structures utilisées dans les traitements.

Plusieurs « canaux » peuvent alimenter cette base de données au sein d'un établissement ou d'un département de radiothérapie. Il peut s'agir des éléments médicaux rapportés par le médecin lors de la consultation comme précédemment décrit, des données communiquées directement par le patient (les PRO), les données de dosimétrie, les données contenues dans les examens de radiologie (tomodensitométrie, IRM, PET TDM etc.), les données communiquées dans les comptes rendus des examens d'imagerie, les données biologiques du patient ou de la tumeur (génomique), etc. Nous reviendrons sur ces sources de données dans la suite de l'article.

En ce qui concerne la radiothérapie les deux principaux logiciels permettant de capter les données sont Mosaik (Elekta, Stockholm, Suède) et Aria (Varian Medical System, Palo Alto,

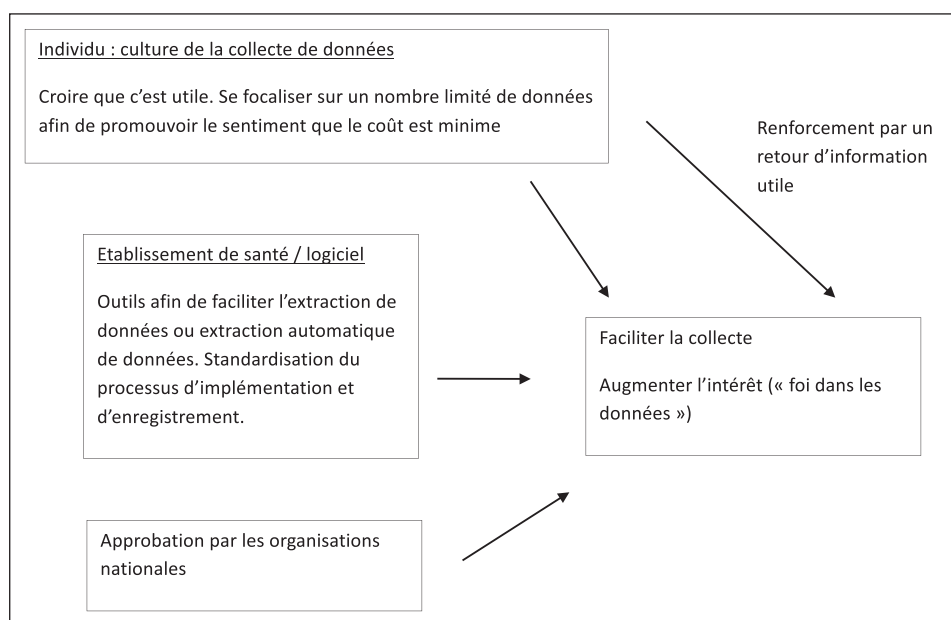


FIGURE 1
Schéma organisationnel permettant potentiellement un auto-renforcement des structures autour des métadonnées [9]

Californie). Ces données médicolegales physico-techniques des irradiations y sont consignées mais leur potentiel reste sous-utilisé [5]. En effet, des progrès ont été réalisés par les constructeurs pour améliorer les interfaces de saisie des informations par les médecins et il est possible de retrouver les données sous la forme de bases de données exploitables mais leur utilisation dans cette fonction semble peu répandue. Des difficultés structurelles demeurent pour le développement des métadonnées en oncologie : ces logiciels n'ont été développés que pour les personnels de radiothérapie et ne sont pas accessibles aux autres acteurs des soins. En effet, le parcours d'un patient atteint d'un cancer implique l'intervention de multiples professionnels, tous concernés par cette logique de production de données, données qui se recoupent souvent. Dans l'objectif d'éviter la ressaisie d'informations et d'impliquer tous les acteurs des soins, ces logiciels dédiés à la radiothérapie doivent pouvoir s'intégrer dans les logiciels d'informations hospitaliers qui eux-mêmes doivent être paramétrés dans le même objectif. Cette méthodologie de travail représente un véritable changement culturel. Les administrateurs qui nous permettent d'assurer les soins doivent pouvoir accompagner ce mouvement en reconnaissant son intérêt, identifier avec les soignants les besoins, puis attribuer les ressources nécessaires à tous les niveaux concernés [9]. Si la structure mise en place pour la constitution de métadonnées est capable de générer des informations utiles aux utilisateurs, le système se renforcera de lui-même avec une augmentation de la motivation des acteurs (figures 1 et 2) [9]. Par exemple, l'utilisation des questionnaires

patients (PRO) a permis aux patients de mieux communiquer avec les soignants permettant une meilleure prise en charge.

Les informations produites par le patient : les Patient-reported outcomes (PRO)

Un cancer et son traitement engendrent chez tous les individus des répercussions physiques et sociales impactant sur la qualité de vie. Ces conséquences peuvent être mal reconnues et sous-traitées par les cliniciens engendrant une augmentation de la morbidité, délétère pour le patient et coûteux pour la société [10]. Les données PRO permettent de détecter précocement ces morbidités et de les mesurer de manière standardisée, voire de diagnostiquer de manière anticipée les rechutes et allonger la survie [11] (figure 3). Un PRO est défini par le Food and Drug Agency (FDA) comme une donnée directement générée par le patient concernant son état de santé et son traitement en utilisant lui-même un outil de mesure. Ces données permettent de réaliser un instantané de l'impact du cancer sur la globalité de l'individu à travers les symptômes physiques, la toxicité du traitement, les difficultés psychosociales ou la qualité de vie [10]. Leur utilisation est plutôt bien reçue par les patients et les soignants [12] et plutôt que d'être un obstacle permettent une meilleure communication [10]. Les outils (tout du moins en langue anglaise) et les recommandations ont été décrits [13]. À condition que le patient l'accepte, la production d'information par l'utilisation des PRO peut être fréquente et en continue sur la durée de prise en charge. Les informations rapportées par les patients peuvent être standardisées [9,13]. L'interface

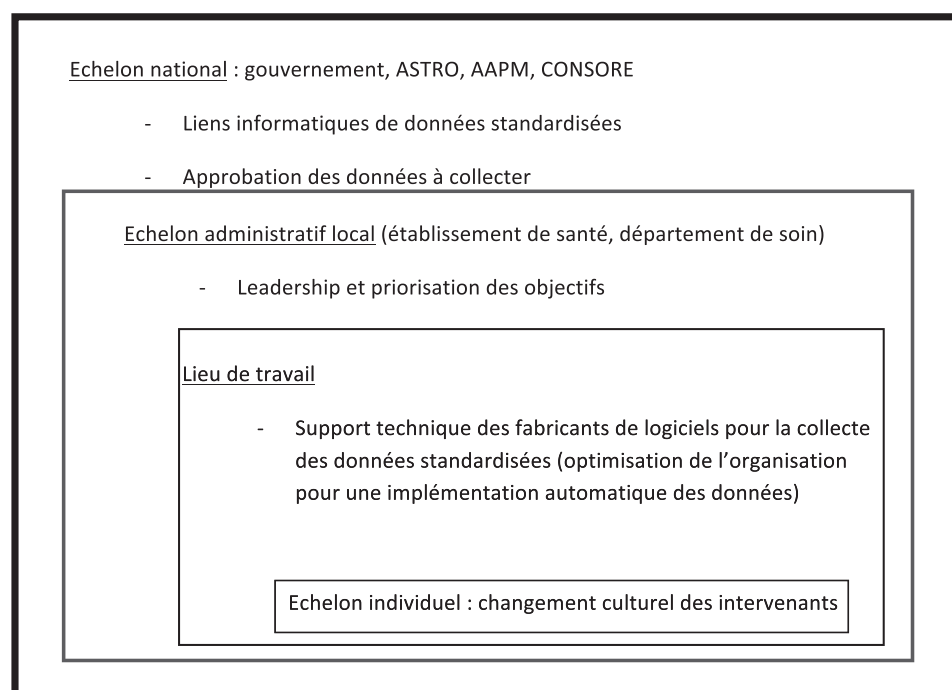


FIGURE 2

Schéma des différents niveaux d'organisation permettant l'interopérabilité des systèmes dans le domaine de la santé et la gestion des métadonnées. Adapté selon [9]

informatique peut être réalisée sur des ordinateurs domestiques, des tablettes en salle d'attente ou des téléphones cellulaires. Dueck et al. ont rapporté une série de 975 patients traités par radiochimiothérapie comparant un questionnaire reprenant de façon aménagée les toxicités du CTCAE à l'évaluation par un clinicien au cours d'une consultation des mêmes critères de toxicité. Les questionnaires étaient remplis par les patients dans la salle d'attente. Les résultats montrent une excellente corrélation entre les deux méthodes de mesure [14]. En radiothérapie, elle n'est pas le reflet des résultats de l'irradiation mais d'une combinaison de multiples facteurs. Par exemple, une dyspnée ou une asthénie dans les suites d'une radiothérapie peuvent être les conséquences cumulées des divers traitements, ou d'autres facteurs (anémie, etc.) [9]. L'interprétation de métadonnées prend en compte les facteurs confondants et les biais liés au recueil (biais interpatients par exemple) [9].

Sloan et al. rapportent l'usage de la mesure d'un item de qualité de vie généré par les patients dans le réseau Mayo Clinic qui a débouché sur une utilisation quotidienne [15]. Dans cette étude portant sur les résultats de 23 essais thérapeutiques sur différents cancers, un score bas au diagnostic était un facteur pronostique important avec une multiplication par deux du risque de décès à 1, 2 et 5 ans [15]. Grâce à une échelle modifiée évaluant la fatigue et la douleur intégrée dans la pratique clinique [16], 30 000 patients l'ont utilisé entre 2010 et 2015, et plus de 20 % des patients ont rapporté une diminution de leur QDV débouchant rapidement sur une

intervention clinique [13,17]. La grille Linear Analog Self-Assessment (LASA) est une autre grille d'autoévaluation sur la QDV, la douleur et l'asthénie [13]. Dans l'expérience rapportée par Sloan et al., en cas de diminution de leurs indices, les patients traités pour un cancer de la prostate étaient vus par un soignant qui adressait le patient au service approprié. La durée de consultation médicale a augmenté de 4 minutes. Plus de 90 % des patients et des médecins ont approuvé ce système leur permettant d'améliorer la communication réciproque. Après avoir participé à ce protocole la douleur moyenne mesurée sur la grille LASA, toutes les dimensions ont été améliorées. Cette méthode de PRO permettrait de détecter des altérations de la qualité de vie qui n'étaient pas identifiées par les médecins [13].

Les informations produites à partir de la tumeur : la génomique

Depuis le début du 21^e siècle, les données et connaissances accumulées à partir du projet du « Human genome project » ont permis d'entrer dans l'ère des « omics ». En utilisant des technologies de séquençage à haut débit, il est possible d'obtenir de manière exhaustive et rapide des données sur le génome (« genomics »), la transcription en ARN (« transcriptomics ») ou le profil d'expression protéique (« proteomics ») [18]. Les approches « haut débit » telles que le séquençage de nouvelle génération (next generation sequencing [NGS]) permettent de séquencer plus rapidement et à plus faible coût l'ADN ou l'ARN

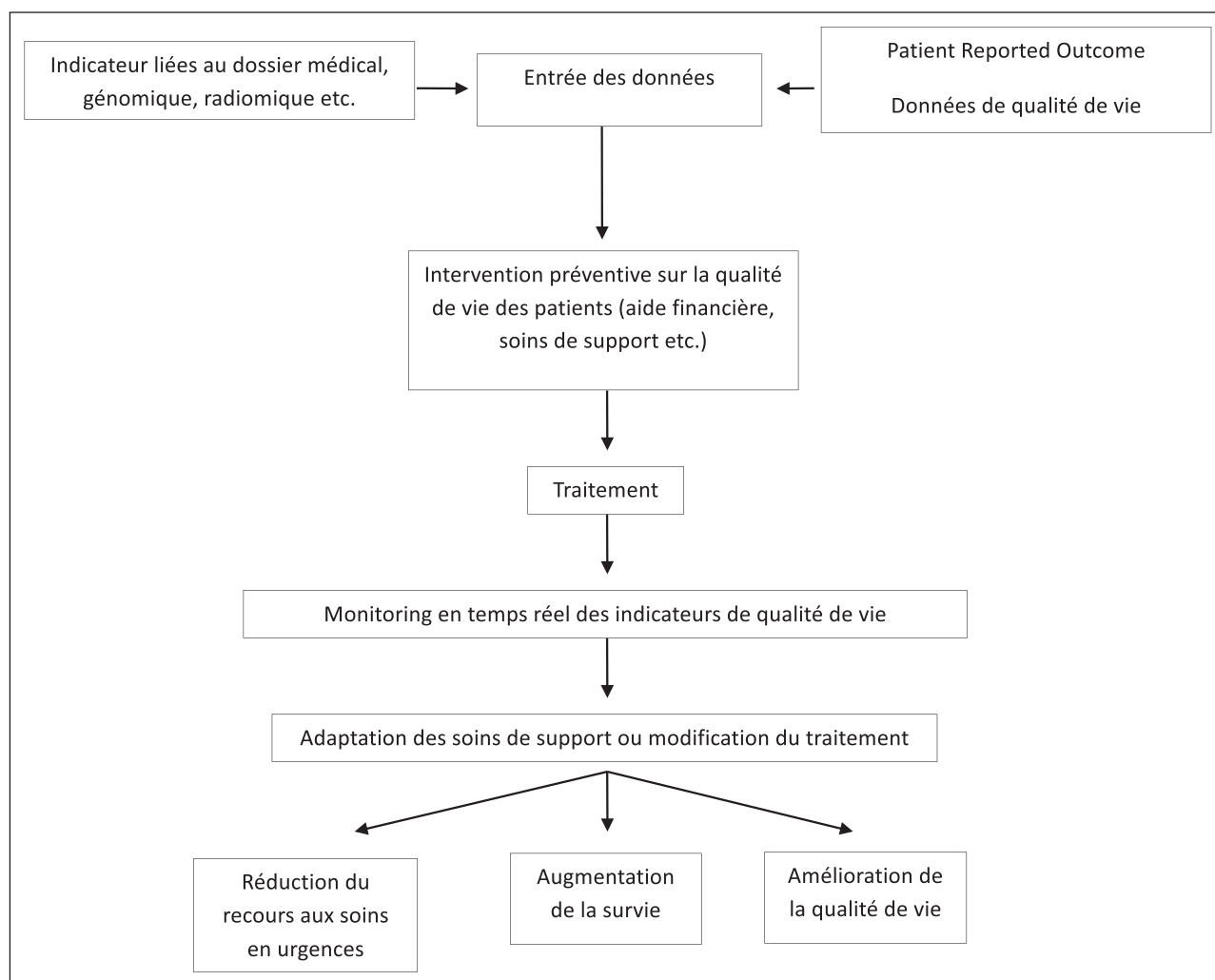


FIGURE 3

Utilisation des *Patient-reported outcome* (PRO) (information générée par les patients) dans le processus de soin. Adapté selon [13]

des tumeurs à large échelle [19]. La quantité de données générée est très importante, à titre d'exemple, un fichier de séquençage du génome d'une tumeur peut contenir environ 4 téraoctets de données.

Ainsi, ces cinq dernières années, les avancées dans la planification et la délivrance du traitement ont permis d'améliorer la prise en charge des patients. Cependant, le profil moléculaire des tumeurs et des tissus sains par NGS pourrait constituer un élément prédictif de réponse au traitement. Le Radiogenomic Consortium complètera bientôt l'analyse génomique de 700 patients traités par radiothérapie pour un cancer de la prostate. Ils devraient proposer un test prédictif de la toxicité dont l'intérêt devrait être évalué dans un essai thérapeutique d'ici 4 ans [2].

Les informations produites par les examens d'imagerie : la radiomique

Plus récemment, l'analyse quantitative et qualitative des données contenues dans les examens d'imagerie a permis l'émergence de la radiomique [20]. Il s'agit d'extraire des données numériques à grande échelle contenues dans les examens d'imagerie médicale ainsi que les données cliniques correspondantes et les croiser pour obtenir des informations prédictives et ou pronostiques [21]. On obtient ainsi un algorithme capable d'identifier une signature d'un événement recherché, par exemple une évolution métastatique. Dans une publication récente, Mattonen et al. ont évalué les performances diagnostiques des médecins (radiothérapeutes, radiologues) et les ont comparées à un outil informatique basé sur une signature radiomique dans

une population de patients traitée avec une irradiation stéréotaxique pulmonaire. Avant 6 mois, le taux de faux négatif pour les médecins était de 99 % alors qu'il diminuait à 23 % lorsque l'évaluation était faite à partir des critères de textures de la signature radiomique [22].

Architecture générale des bases de données

Avoir au sein d'un département ou d'un établissement un système de collecte des données de métadonnées permet une autoévaluation facilitée. Il est également possible de partager ces informations entre plusieurs institutions pour augmenter la puissance statistique des groupes de patients homogènes. Cette démarche facilite un parangonnage ou « benchmarking » (par exemple : évaluation des toxicités entre deux établissements sur un groupe de patients comparables) qui permet, par exemple, d'améliorer sa propre pratique.

Trois modèles d'organisation sont possibles pour faire communiquer les bases de données interétablissements [23] :

- le système centralisé : toutes les données sont stockées dans un seul endroit. Il n'y a pas de communication directe entre les institutions et tout le processus d'analyse (extraction, contrôle qualité) se fait dans une seule institution. Cette architecture nécessite : une protection des droits des patients, la définition de la propriété intellectuelle et des droits de publications, l'anonymisation et une assurance ou une dématérialisation/duplication des données contre un risque de vol d'une grande quantité si les données sont stockées au même endroit. Les avantages sont un accès facile à l'ensemble des données aux ayants droit adaptés aux thèmes de recherche, une mise à jour simple et rapide des données [23] ;
- le système décentralisé : les données restent au sein des institutions. Le partage des données se réalise sur la base de projets précis entre deux ou plus institutions sans intermédiaire. L'infrastructure nécessaire pour l'échange des informations est déployée sur chacun des sites participants, les données sont stockées de manière redondante. Une des difficultés est la nécessité d'une grande interactivité pour les mises à jour avec le risque que de nombreuses versions coexistent en fonction de la date de l'échange de données [23] ;
- le système hybride tente de concilier les meilleurs aspects de chacun des modèles précédents. L'échange de données est réalisé par une communication directe entre deux ou plus centres participants. Pour simplifier la communication, un serveur central est utilisé pour stocker les données. Le serveur peut également abriter le format des données, contrôler la terminologie et d'autres éléments de métadonnées pour permettre leur interopérabilité pour un échange décentralisé [23].

Exemples d'applications en cours et perspectives

Les outils les plus aboutis en radiothérapie portent sur les relations entre les organes à risques et les volumes cibles.

Plusieurs équipes ont publié des modèles d'optimisation dosimétriques utilisables en routine clinique basés sur des données de dosimétries antérieures sans donnée de toxicité clinique [24–26]. La manière d'utiliser précisément la relation dose-toxicité reste un domaine en cours d'investigation. Robertson et al. ont utilisé les données de toxicité et les histogrammes dose-volume (HDV) d'une série de patients traités pour un cancer des voies aérodigestives supérieures pour affiner des modèles prédictifs dans l'intention de les intégrer dans la planification. Leurs modèles ont retrouvé des relations dose-toxicité connues et en ont révélé d'autres [27]. Marungo et al. ont étudié la distribution spatiale de la dose dans des organes à risque (OAR) pour améliorer leur modèle de prédiction de la toxicité [28]. Dans ces séries cliniques, les métadonnées générées par les TPS analysées à la lumière des données cliniques de toxicité alimentent ces modèles et devraient permettre de les affiner [29]. Le programme du Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) est l'exemple le plus ancien d'utilisation de métadonnées. Ce programme du National Cancer Institute, créée dans les années 1950, regroupe les données de plusieurs registres de patients des États-Unis d'Amérique et couvre 25 % de la population. Cette base de données contient des informations démographiques (ethnie, âge au diagnostic, genre, état civil, etc.), sur la pathologie (type de cancer, date de diagnostic, stade, etc.), sur le traitement et la survie. Sa couverture de la population américaine permet théoriquement d'extrapoler les résultats de l'exploitation de la base de données à l'ensemble de la population du pays et permet un suivi des pratiques et l'information des autorités de santé. Par exemple, une étude issue de ce programme a montré récemment que 31 % des patients étudiés avec un diagnostic de cancer de la prostate de risque faible et 41 % des patients avec un risque intermédiaire ont eu une tomodensitométrie osseuse dans le bilan d'extension. Cette imagerie n'est pas indiquée pour ces groupes de patients et ceci fait l'objet d'un consensus dans les référentiels. Quand elle est réalisée, cette tomodensitométrie mène à la réalisation d'autres examens chez 20 % des patients pour un coût total estimé à 11,3 millions de dollars annuel (10 millions d'euros). Les autorités de santé ont dû, à la lumière de ces informations, programmer un programme de sensibilisation pour tenter de corriger cette pratique [30].

Un réseau européen de cinq établissements de trois pays (Pays Bas, Belgique, Allemagne) a lancé le programme Euregional Computer Assisted Theragnostics (EuroCAT) (www.eurocat.info). Ce système expérimente un réseau de bases de données pour deux objectifs :

- développer des algorithmes prédictifs d'événements comme précédemment décrits ;
- identifier des patients éligibles à des essais cliniques.

Dans le mode d'organisation choisi, les données ne quittent pas l'établissement ce qui permet d'éviter les obstacles administratifs, éthiques et légaux. Tous les établissements utilisent la

même ontologie et les logiciels d'apprentissage viennent interroger les bases de données des établissements. L'infrastructure informatique a été pensée en utilisant des systèmes « open source » et n'est pas dépendante de la langue de saisie de l'information ou des spécificités des centres.

L'American Society of Therapeutic Radiation Oncology (ASTRO, association américaine de radiothérapie) en collaboration avec le National Cancer Institute (NCI, Institut national du cancer américain) et l'American Association of Physicists in Medicine (AAPM, association américaine des physiciens médicaux) a organisé une conférence sur le thème des métadonnées en août 2015 et a publié une série d'articles illustrant l'intérêt signe de l'intérêt que nos collègues américains portent à cette thématique. Ces institutions multiplient les projets avec une volonté d'intégrer dès la conception des projets les différents acteurs nécessaires aux métadonnées [31].

L'approche de l'ASCO Cancer LinQ (Cancer Learning Intelligence Network for Quality) (www.cancerlinq.org) est de réunir des données directement à partir du dossier médical électronique des services d'oncologie. Les futures sources pourraient inclure les registres du cancer, des bases de données génomiques, dans l'optique de développer des modèles de stratification du risque. Le programme « Radiation Oncology Incident Learning System » actif depuis 2013 permet à des radiothérapeutes ou des physiciens de déclarer des événements indésirables sur une page Web de manière sécurisée et sur la base du volontariat. Un organisme « Clarity Patient Safety Organizations » contacte les déclarants pour enquêter sur l'événement et permet ensuite un retour d'expérience dans une démarche de qualité. Le déclarant peut également choisir de partager les données de l'événement dans la base de données de l'organisme qui sera ensuite analysé pour émettre des recommandations. Ces données seront de plus en plus standardisées pour une exploitation statistique plus aisée. Cette méthode est dans la logique des métadonnées : l'établissement partage ses données, il obtient un retour d'information rapide et utile et dans le même temps il permet à un organisme d'avoir en permanence des informations portant sur une partie significative du territoire des États-Unis. Les analyses ultérieures permettent d'émettre des recommandations pour l'ensemble des participants au programme [32].

Johns Hopkins' OncoSpace : OncoSpace est un modèle informatique dont l'objectif est d'être une base de données analytique pour une information structurée où il sera possible d'importer ou d'exporter des données. Le projet consiste à déployer OncoSpace dans les établissements participants au projet, où les données seront implémentées de manière standardisée pour des requêtes et des analyses fiables et aisées [2].

Une des perspectives des métadonnées est d'ouvrir la voie vers la médecine personnalisée [29]. La médecine personnalisée est une prise en charge adaptée précisément aux caractéristiques individuelles de chaque patient. Cela implique la capacité de

classer chaque individu dans des groupes de sous-population qui diffèrent entre elles dans leur sensibilité d'une maladie unique à un traitement spécifique (chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie). De nombreux facteurs pronostiques et prédictifs ont été découverts en génomique et incorporés dans la décision thérapeutique avec de multiples autres facteurs, comme les préférences des patients ou de nombreuses autres caractéristiques individuelles qui sont également des éléments importants d'un traitement personnalisé. Toutefois, à mesure que la compréhension des mécanismes carcinologiques croît et devient de plus en plus nuancée, les options thérapeutiques se diversifient et deux obstacles apparaissent :

- les référentiels basés sur les preuves sont insuffisants à définir le traitement optimal pour chaque patient, démarche qui nécessite des outils efficaces d'aide aux décisions ;
- la taille de la population de patients comparables et identiques sur laquelle s'appuyer pour proposer un traitement adapté devient de plus en plus petite, empêchant de tester puis de valider des hypothèses avec une puissance statistique suffisante. De même, les essais cliniques correspondants à des cohortes et des traitements deviennent de plus en plus spécifiques.

Le développement des dossiers médicaux informatisés exploitables en bases de données comme précédemment décrit permettra de produire des données fiables pour des groupes de patients spécifiques. Basés sur ces informations des équipes développent des logiciels d'aide à la décision constamment mis à jour.

Chen et al. imaginent dans un futur proche un tel système d'aide à la décision basé sur l'exploitation des métadonnées utilisables par le médecin et par les patients et qui les informeraient des toxicités attendues et de l'efficacité carcinologique tout au long de la prise en charge [29]. Ce logiciel serait capable d'intégrer les caractéristiques cliniques, radiomiques et génétiques du patient et de la tumeur pour proposer un traitement personnalisé. En cours d'irradiation, l'oncologue radiothérapeute serait informé sur la meilleure balistique en fonction des caractéristiques anatomiques. Le système pourrait alerter le médecin en cas de toxicité inattendue ou l'informer si le patient est traité différemment d'autres patients similaires. Il pourrait informer en temps réel le médecin et le patient de la probabilité de survenue d'un symptôme et de la cinétique attendue de sa disparition.

Conclusion

Les métadonnées peuvent viser des objectifs aussi divers qu'une estimation des risques de la radiothérapie pour un patient donné, une meilleure compréhension de la biologie tumorale, une aide au diagnostic, à la décision thérapeutique, une information des patients, des traitements personnalisés, une réduction des disparités géographiques en termes de soins, optimisation des coûts de santé, etc. Ces perspectives associées à l'utilisation des

métadonnées ne vont pas sans des défis à leurs mesures. Un effort collectif des médecins, des physiciens, des constructeurs de logiciels et des autorités de santé est nécessaire pour créer, organiser et exploiter les métadonnées en radiothérapie et au-delà en oncologie. Les difficultés sont nombreuses et complexes : nouvelle culture à acquérir, difficultés légales, questions éthiques et infrastructures informatiques. Les autorités des États-Unis (administrations et sociétés savantes) ne s'y sont pas trompées et investissent massivement dans ce domaine. En Europe des établissements se fédèrent et travaillent en réseau pour

créer des outils qui pourraient redéfinir notre façon de pratiquer la médecine. Le projet ConSoRre d'Unicancer et le CI-SIS (<http://esante.gouv.fr/services/referentiels/referentiels-d-interoperabilite/cadre-d-interoperabilite-des-systemes-d>) en sont des illustrations [33].

Déclaration de liens d'intérêts : Sébastien Guihard a, ou a eu au cours des trois dernières années, une affiliation, des intérêts financiers ou des intérêts de tout ordre avec la société commerciale suivante en lien avec la santé : Merck.

Les autres auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références

- [1] Angus DC. Fusing randomized trials with big data: the key to self-learning health care systems? *JAMA* 2015;314(8):767-8.
- [2] Rosenstein BS, Capala J, Efstathiou JA, Hammerbacher J, Kerns SL, Kong FM, et al. How will big data improve clinical and basic research in radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(3):895-904 [Editorial].
- [3] Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine : predictive, preventive, personalized and participatory. *N Biotechnol* 2012;29(6):613-24.
- [4] McNutt TR, Moore KL, Quon H. Needs and challenges for big data in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(3):909-15 [Editorial].
- [5] Benedict SH, Hoffman K, Martel MK, Abernethy AP, Asher AL, Capala J, et al. Overview of the American Society for Radiation Oncology-National Institutes of Health-American Association of Physicists in Medicine Workshop 2015: exploring opportunities for radiation oncology in the era of big data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(3):873-9 [Editorial].
- [6] Mayo CS, Deasy JO, Chera BS, Freymann J, Kirby JS, Hardenberg PH. How can we effect culture change toward data-driven medicine? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(3):916-21 [Editorial].
- [7] Haug CJ. From patient to patient-sharing the data from clinical trials. *N Engl J Med* 2016;374(25):2409-11 [Consensus development conference].
- [8] Huser V, Cimino JJ. Impending challenges for the use of big data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(3):890-4 [Editorial].
- [9] Marks LB. Reality check. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(3):905-8 [Editorial].
- [10] Howell D, Molloy S, Wilkinson K, Green E, Orchard K, Wang K, et al. Patient-reported outcomes in routine cancer clinical practice: a scoping review of use, impact on health outcomes, and implementation factors. *Ann Oncol* 2015;26(9):1846-58 [Research support, non-U.S. Gov't/Review].
- [11] Denis F, Lethrosne C, Pourel N, Molinier O, Pointreau Y, Domont J, et al., editors. Overall survival in patients with lung cancer using a web-application-guided follow-up compared to standard modalities: results of phase III randomized trial. *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2016.
- [12] Judson TJ, Bennett AV, Rogak LJ, Sit L, Barz A, Kris MG, et al. Feasibility of long-term patient self-reporting of toxicities from home via the Internet during routine chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31(20):2580-5 [Comparative study].
- [13] Sloan JA, Halyard M, El Naqa I, Mayo C. Lessons from large-scale collection of patient-reported outcomes: implications for big data aggregation and analytics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(3):922-9.
- [14] Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, Reeve BB, Castro KM, Rogak LJ, et al. Validity and reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol* 2015;1(8):1051-9 [Multicenter study research support, N.I.H., extramural validation studies].
- [15] Singh JA, Satele D, Pattabasaiah S, Buckner JC, Sloan JA. Normative data and clinically significant effect sizes for single-item numerical linear analogue self-assessment (LASA) scales. *Health Qual Life Outcomes* 2014;12:187 [Research support, N.I.H., extramural research support, non-U.S. Gov't].
- [16] Hubbard JM, Grothey AF, McWilliams RR, Buckner JC, Sloan JA. Physician perspective on incorporation of oncology patient quality-of-life, fatigue, and pain assessment into clinical practice. *J Oncol Pract* 2014 [JOP.2013.001276].
- [17] Cleeland CS, Sloan JA, Cella D, Chen C, Dueck AC, Janjan NA, et al. Recommendations for including multiple symptoms as endpoints in cancer clinical trials: a report from the ASCPRO (Assessing the Symptoms of Cancer Using Patient-Reported Outcomes) Multisymptom Task Force. *Cancer* 2013;119(2):411-20 [Practice guideline research support, non-U.S. Gov't].
- [18] McDermott JE, Wang J, Mitchell H, Webb-Robertson BJ, Hafen R, Ramey J, et al. Challenges in biomarker discovery: combining expert insights with statistical analysis of complex Omics data. *Expert Opin Med Diagn* 2013;7(1):37-51.
- [19] Soon WW, Hariharan M, Snyder MP. High-throughput sequencing for biology and medicine. *Mol Syst Biol* 2013;9:640 [Review].
- [20] Yuan Y, Failmezger H, Rueda OM, Ali HR, Graf S, Chin SF, et al. Quantitative image analysis of cellular heterogeneity in breast tumors complements genomic profiling. *Sci Transl Med* 2012;4(157):157ra43.
- [21] Bourcier C, Colinge J, Ailleres N, Fenoglietto P, Brengues M, Pelegrin A, et al. Radiomics: definition and clinical development. *Cancer Radiother* 2015;19(6-7):532-7.
- [22] Mattonen SA, Palma DA, Johnson C, Louie AV, Landis M, Rodrigues G, et al. Detection of local cancer recurrence after stereotactic ablative radiation therapy for lung cancer: physician performance versus radiomic assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(5):1121-8 [Comparative study research support, non-U.S. Gov't].
- [23] Skripac T, Belka C, Bosch W, Brink C, Brunner T, Budach V, et al. Creating a data exchange strategy for radiotherapy research: towards federated databases and anonymised public datasets. *Radiother Oncol* 2014;113(3):303-9 [Review].
- [24] Wu B, Ricchetti F, Sanguineti G, Kazhdan M, Simari P, Jacques R, et al. Data-driven approach to generating achievable dose-volume histogram objectives in intensity-modulated radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4):1241-7 [Research support, non-U.S. Gov't].
- [25] Wu B, McNutt T, Zahurak M, Simari P, Pang D, Taylor R, et al. Fully automated simultaneous integrated boosted-intensity modulated radiation therapy treatment planning is feasible for head-and-neck cancer: a prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(5):e647-53.
- [26] Petit SF, Wu B, Kazhdan M, Dekker A, Simari P, Kumar R, et al. Increased organ sparing

- using shape-based treatment plan optimization for intensity modulated radiation therapy of pancreatic adenocarcinoma. *Radiother Oncol* 2012;102(1):38-44 [Research support, non-U.S. Gov't].
- [27] Robertson SP, Quon H, Kiess AP, Moore JA, Yang W, Cheng Z, et al. A data-mining framework for large scale analysis of dose-outcome relationships in a database of irradiated head and neck cancer patients. *Med Phys* 2015;42(7):4329-37 [Research support, non-U.S. Gov't].
- [28] Marungo F, Robertson S, Quon H, Rhee J, Paisley H, Taylor RH, et al. "Creating a Data Science Platform for Developing Complication Risk Models for Personalized Treatment Planning in Radiation Oncology", 2015 48th Hawaii International Conference on System Sciences (HICSS); 2015;p. 3132-40.
- [29] Chen RC, Gabriel PE, Kavanagh BD, McNutt TR. How will big data impact clinical decision making and precision medicine in radiation therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(3):880-4 [Editorial].
- [30] Falchook AD, Salloum RG, Hendrix LH, Chen RC. Use of bone scan during initial prostate cancer workup, downstream procedures, and associated Medicare costs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(2):243-8.
- [31] Benedict SH, El Naqa I, Klein EE. Introduction to big data in radiation oncology: exploring opportunities for research, quality assessment, and clinical care. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(3):871-2 [Editorial].
- [32] Hoopes DJ, Dicker AP, Eads NL, Ezzell GA, Fraass BA, Kwiatkowski TM, et al. RO-ILS: radiation oncology incident learning system: a report from the first year of experience. *Pract Radiat Oncol* 2015;5(5):312-8.
- [33] Heudel P, Livartowski A, Arveux P, Willm E, Jamain C. CONSORE : un outil permettant de rentrer dans le monde du Big Data en santé. *Bull Cancer* 2016;103:949-50.



Inhibition du récepteur MET : un espoir dans la lutte contre les résistances aux thérapies ciblées ?

Audrey Hochart^{1,2,3}, Pierre Leblond^{1,2,4}, Xuefen Le Bourhis², Samuel Meignan^{1,2}, David Tulasne⁵

Reçu le 3 mai 2016

Accepté le 19 octobre 2016

Disponible sur internet le :
15 novembre 2016

1. Centre Oscar-Lambret, unité tumorigénèse et résistance aux traitements, 3, rue Frédéric-Combemale, 59000 Lille, France
2. Université Lille 1, Inserm U908, Cell Plasticity and Cancer (CPAC), SN3, 59000 Lille, France
3. CHU de Lille, 2, avenue Oscar-Lambret, 59000 Lille, France
4. Centre Oscar-Lambret, unité d'onco-pédiatrie, 3, rue Frédéric-Combemale, 59000 Lille, France
5. Université Lille, CNRS, institut Pasteur de Lille, UMR 8161 – Mechanisms of Tumorigenesis and Target Therapies (M3T), 1, rue Calmette, BP 447, 59000 Lille, France

Correspondance :

Audrey Hochart, CHU de Lille, hôpital Roger-Salengro, 37, rue Émile-Laine,
59000 Lille, France.
audrey.hochart@gmail.com

Mots clés

Récepteur MET

Thérapie ciblée

TKI

Résistance primaire

Résistance secondaire

■ Résumé

L'efficacité des thérapies ciblées est souvent compromise par l'émergence de résistance et, dans ces situations, l'inhibition du récepteur à activité tyrosine kinase MET apparaît être une option thérapeutique pertinente. En effet, différentes études ont identifié un rationnel fort à l'association d'un inhibiteur de MET à une autre thérapie ciblée. En clinique, cette association pourrait être une perspective thérapeutique intéressante en première ligne, pour déjouer une résistance primaire, comme en nième ligne pour pallier une résistance acquise. L'utilisation d'inhibiteurs dirigés contre MET se révèle particulièrement prometteuse lorsqu'ils sont associés notamment aux thérapies ciblant l'*epidermal growth factor receptor* (EGFR), le *vascular endothelial growth factor* (VEGF), HER2 et BRAF. En effet, l'amplification génique de *met* est la deuxième altération la plus fréquente conduisant à une résistance aux TKI EGFR dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) EGFR mutés. D'autre part, l'hypoxie peut entraîner une augmentation de l'expression de MET et cette activation aberrante semble impliquée dans l'échappement aux anti-VEGF. Dans le cancer du sein HER2 positif, l'activation de MET conduit à une persistance de la croissance tumorale. Enfin, 14 % des patients porteurs d'un mélanome BRAF V600E muté, présentent une résistance primaire aux inhibiteurs de BRAF liée à une sécrétion d'HGF (ligand de MET) par le stroma, induisant l'activation du récepteur. Dans ce contexte, de nombreux essais cliniques, ici répertoriés, sont en cours dans différents cancers associant un anti-MET à une autre thérapie ciblant EGFR, BRAF, VEGF ou HER2. Cette revue met en lumière le bénéfice que l'inhibition de MET devrait apporter aux patients atteints d'un cancer réfractaire aux thérapies ciblées.

Keywords

MET receptor
Targeted therapy
TKI
Resistance

Summary**MET receptor inhibition: Hope against resistance to targeted therapies?**

Overcoming the drug resistance remains a crucial issue in cancer treatment. For refractory patients, the use of MET receptor tyrosine kinase inhibitors seems to be hopeful. Indeed, important mechanisms underlying drug resistance argue for association of MET inhibitors with targeted therapies, both on first-line to prevent a primary resistance and on the second line to overcoming acquired resistance. Indeed, met gene amplification is the second most common alteration involved in acquired resistance to anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapies in non-small cells lung cancer (NSCLC). Hypoxia, for its part, can activate MET transcription and amplifies HGF signaling resulting in MET activation, which could be involved in vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors escape. In HER2 positive breast cancers, MET amplification may also induce tumor cells a hatch escape, resulting in secondary resistance. Finally, some patients with BRAF mutated melanoma exhibit primary resistance to BRAF inhibition by stromal HGF (ligand of MET) secretion resulting in MET receptor activation. Experimental data highlight the role of MET in primary and secondary resistance and encourage combined treatments including MET inhibitors. In this context, several promising clinical trials are in progress in numerous cancers (NSCLC, melanoma, breast cancer, glioblastoma...) using combination of anti-MET and other specific therapies targeting EGFR, BRAF, VEGF or HER2. This review summarizes the potential benefits that MET inhibition should provide to patients with cancer refractory to targeted therapies.

Introduction

En dépit de la multiplicité des anomalies génétiques et épigénétiques rencontrées dans la cellule cancéreuse, l'inactivation d'un seul oncogène s'avère parfois suffisante pour en altérer la prolifération et la survie [1,2]. Ce concept d'addiction aux oncogènes est une des bases du rationnel des thérapies ciblées aujourd'hui plébiscitées en oncologie clinique [3]. L'oncologie moderne accorde ainsi une place indéniable à ces thérapies ciblées, dont l'utilisation permet de modifier l'histoire naturelle de certains cancers, avec des réponses cliniques parfois spectaculaires associées à une amélioration de la qualité de vie, au prix d'effets secondaires parfois assez modérés [4]. Néanmoins, les réponses apparaissent transitoires et l'efficacité de telles thérapies est pour le moment limitée par l'existence de résistances primaires et/ou par un échappement inéluctable au traitement à travers l'apparition de résistances acquises [5]. Les stratégies thérapeutiques actuelles visent donc à pallier aux résistances primaires, et/ou tenter de limiter l'apparition des résistances acquises et ainsi la progression tumorale.

Parmi les oncogènes addictifs, de nombreuses études ont porté sur le récepteur tyrosine kinase (RTK) MET, dont l'implication dans la tumorigénèse est clairement démontrée [6]. En effet, depuis la découverte de cet oncogène il y a 30 ans, les efforts des laboratoires publics et des compagnies pharmaceutiques ont permis la mise au point de plusieurs inhibiteurs de MET ayant permis le développement en clinique de multiples stratégies thérapeutiques [6-11].

Comme précédemment suggéré [8], c'est donc dans les situations de résistance à d'autres thérapies ciblées que l'inhibition

de MET pourrait s'avérer la plus pertinente. Dans ce contexte, plusieurs rationnels et mécanismes fondamentaux justifient l'association d'un inhibiteur de MET à une autre thérapie ciblée ; à la fois en première ligne pour déjouer une résistance primaire, comme en nième ligne pour pallier une résistance acquise. Ainsi, la mise au point de différentes thérapeutiques ciblant MET a permis depuis 5 ans l'émergence de réponses prometteuses dans différents cancers (cancer du sein, glioblastome, cancer bronchique non à petites cellules, mélanome...) grâce à une association avec une autre thérapie ciblée telle que les anti-epidermal growth factor receptor (EGFR), les anti-BRAF, les anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) et les anti-HER2 ; faisant de l'inhibition combinée de MET une stratégie prometteuse.

L'oncogène MET

Le récepteur membranaire MET est un récepteur à activité tyrosine kinase, dont le ligand est l'*hepatocyte growth factor* (HGF), également appelé *scatter factor* (SF). Après la liaison de son ligand, MET se dimérise, s'autophosphoryle et active plusieurs voies de signalisation. Par exemple, l'activation de la cascade RAS-MAP kinase permet le contrôle de l'expression de gènes impliqués dans la prolifération, la migration cellulaire, l'invasion tissulaire et l'angiogenèse. La voie PI3K/AKT-mTOR favorise la survie cellulaire. La voie JAK-STAT est, quant à elle, impliquée dans la différenciation cellulaire [12] (figure 1).

Depuis la découverte de MET en 1984 à partir d'une lignée cellulaire traitée par un carcinogène chimique [13], il a été montré que sa dérégulation est associée à la progression de

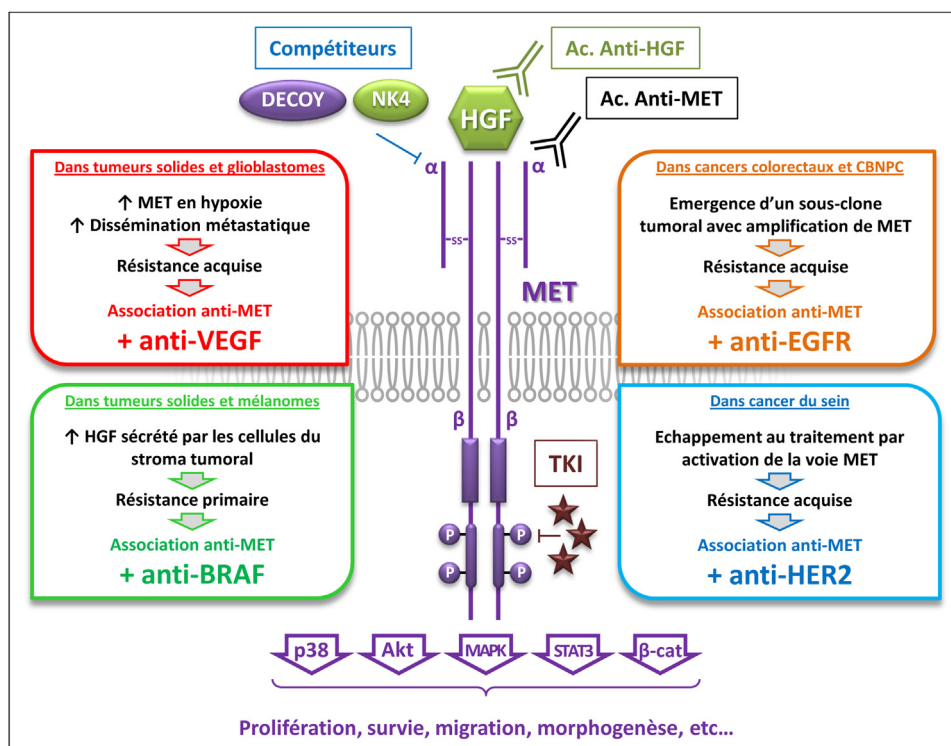


FIGURE 1

Stratégies d'association d'un anti-MET à différents types de thérapies ciblées. Après fixation de son ligand *hepatocyte growth factor* (HGF) et dimérisation, le récepteur MET est capable d'activer différentes voies de signalisation telles que p38, Akt, la voie des MAP Kinase, STAT3 ou encore la voie β-caténine, afin de promouvoir des phénomènes de prolifération, de survie, de migration cellulaires ou de morphogénèse. L'inhibition de MET peut être obtenue par (i) l'utilisation de compétiteurs de la liaison du ligand ou de la dimérisation du récepteur tels que NK4 et DECOY, (ii) l'utilisation d'anticorps dirigés contre le récepteur ou son ligand et empêchant leur interaction, (iii) l'utilisation d'inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) empêchant la phosphorylation du domaine kinase du récepteur

L'utilisation d'un inhibiteur de MET est pertinente pour pallier aux résistances primaires et/ou acquises, en association avec les anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) dans les tumeurs solides, avec les anti-HER2 dans les cancers du sein, avec les anti-BRAF dans les mélanomes et avec les anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) dans les cancers colorectaux et cancer bronchique non à petites cellules

nombreux cancers dont les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), les cancers gastriques, hépatiques et colorectaux notamment.

Il a été montré que son activation aberrante peut-être la conséquence d'une amplification génique, d'une surexpression transcriptionnelle, d'une mutation activatrice (activatrice de la kinase ou conduisant à la délétion de l'exon 14), ou enfin d'une surproduction du ligand menant à une activation autocrine ou paracrine [6,8]. Pour l'ensemble de ces mécanismes de dérégulation, l'utilisation d'une thérapie ciblée peut conduire à l'inhibition de l'activité de MET.

Stratégies d'inhibition du récepteur MET

Les stratégies actuelles d'inhibition de MET sont l'utilisation de compétiteurs de la liaison ligand/récepteur, d'anticorps monoclonaux ou d'inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI). L'utilisation de compétiteurs permet de perturber l'interaction HGF/MET. Par

exemple NK4, constitué de sous domaine de l'HGF agit comme un antagoniste de Met [14]. Le « DecoyMET », constitué de la région extracellulaire de MET agissant quant à lui comme un leurre envers le ligand et inhibe également la dimérisation du récepteur [15]. Les anticorps peuvent être dirigés contre l'HGF comme le Rilotumumab (empêchant son interaction avec le récepteur) [16] ou contre le récepteur MET (Onartuzumab) [17]. Dans les deux cas ces anticorps inhibent l'interaction ligand/récepteur. Enfin, les TKI permettent d'inhiber l'activité tyrosine kinase de MET en interagissant essentiellement avec la poche de liaison à l'ATP (figure 1).

En France, seuls deux inhibiteurs de MET, appartenant à la classe des TKI, ont une autorisation de mise sur le marché (AMM). Il s'agit du crizotinib (XALKORI®), inhibiteur de tyrosine kinase ciblant MET et *anaplastic lymphoma kinase* (ALK), ayant reçu l'AMM en 2013 dans le traitement de première ligne des cancers bronchiques non à petites cellules présentant un réarrangement

de ALK et de stade avancé. Le cabozantinib (COMETRIQ®), inhibiteur de tyrosine kinase ciblant MET, RET et VEGFR2 a l'AMM depuis 2014 dans le traitement des cancers médullaires de la thyroïde (CMT) de l'adulte, localement avancés ou métastatiques, progressifs et non résecables.

De nombreux autres composés pharmaceutiques anti-MET sont en cours d'évaluation dans de très nombreux essais cliniques, majoritairement dans les CBNPC, les cancers gastriques et les carcinomes hépatocellulaires [6].

Cependant, malgré des résultats *in vitro* prometteurs [10,18], les traitements ciblant MET ne sont pour l'instant utilisés qu'à l'essai en monothérapie dans de rares cancers, en deuxième ou troisième ligne. Il s'agit notamment du Tivantinib (TKI anti-MET) utilisé dans les cancers gastriques en deuxième ou troisième ligne [19], du MSC2156119J (TKI anti-MET) à l'étude en seconde ligne dans les carcinomes hépatocellulaires réfractaires au Sorafenib (ClinicalTrials NCT02115373).

L'association d'un anti-MET à une chimiothérapie est, elle aussi, au stade d'essai. En effet, quelques essais cliniques évaluant l'association d'inhibiteurs de MET ou de l'HGF à des chimiothérapies ont été réalisés. Par exemple, après une étude prometteuse de phase II [20], le Rilotumumab (Ac anti-HGF) a été évalué en phase III en première ligne de traitement des adénocarcinomes œsogastriques avec expression de MET (et HER2 négatif) selon le schéma polychimiothérapie (Epirubicine, Cisplatine et Capecitabine) et Rilotumumab versus polychimiothérapie et placebo. Malheureusement, les traitements ont été interrompus prématurément pour inefficacité [21]. L'étude MET Gastric évaluant un anticorps dirigé contre MET (onartuzumab) associé à une chimiothérapie (FOLFOX) dans le cancer gastrique a également été un échec [22].

De façon intéressante, comme pour d'autres thérapies ciblées, l'efficacité des traitements ciblant MET semble être conditionnée par l'addiction de la tumeur à cet oncogène. Ceci pourrait expliquer les échecs des essais cliniques précédemment cités pour lesquelles l'addiction à MET n'était pas avérée. Cette addiction est démontrée notamment par deux mécanismes. D'une part, l'amplification génique de *MET* qui conduit à son expression massive et à son activation indépendamment de son ligand. Des TKI dirigés contre MET s'avèrent ainsi efficaces chez des patients porteurs d'un CBNPC présentant une amplification [7]. D'autre part, il a récemment été montré, toujours dans les CBNPC, que des mutations de MET, conduisent à un saut de l'exon 14 et à la perte de plusieurs sites de régulation négative. Ainsi, ces mutations induisent l'activation de MET et les TKI dirigés contre le récepteur se révèlent efficaces chez les patients porteurs de ces mutations [23]. Néanmoins, l'activation aberrante de MET conduit à une situation addictive à l'oncogène pour un faible nombre de patients. Par exemple, dans les CBNPC, une amplification de *MET* est retrouvée dans 1 à 3 % des CBNPC et les mutations induisant un saut de l'exon 14 ne dépassent pas 3 % des patients [21,24]. Pour les cancers gastriques une

amplification génique de *MET* représenterait environ 5 % des cas [25]. Pour les cancers papillaires rénaux, les mutations somatiques de MET activatrices de la kinase atteindraient plus de 10 % des patients [26] et une étude de phase II montre que la présence de mutations germinales activatrices de MET est prédictive de la réponse à un TKI multi-cibles [27].

Néanmoins dans de nombreux cas, l'activation aberrante de MET apparaît secondairement, suite à un traitement ou en réponse à certaines conditions de stress micro-environnementales et cette activation secondaire peut être responsable d'une rechute. L'identification des patients présentant une activation de MET à la rechute nécessite une seconde analyse du profil tumoral notamment par la réalisation d'une nouvelle biopsie. Les biopsies après rechute sont donc essentielles afin de permettre un ciblage moléculaire précis (détermination notamment du statut MET), orienter les thérapeutiques ultérieures, et éventuellement inclure les patients dans des essais thérapeutiques spécifiques [28,29].

Des résistances aux traitements, liées à l'adaptabilité et à la plasticité des cellules tumorales, sont observées dans de nombreux cancers. L'acquisition des résistances aux thérapies ciblées résulte souvent d'une activation de voies de signalisation parallèles qui court-circuitent l'inhibition initiale. Ainsi, suite à l'inhibition de certains RTK ou d'acteurs de la signalisation, l'activation de MET conduit à l'activation alternative des voies de signalisation en aval permettant de contrecarrer l'inhibition. Dans ce contexte plusieurs associations d'anti-MET avec des thérapies ciblant d'autres voies ont donné des résultats encourageants sur des modèles cellulaires, des modèles animaux et/ou en clinique.

Inhiber MET pour pallier la résistance aux thérapies ciblant l'EGFR

En 2007, il a été montré dans des lignées de CBNPC portant une mutation activatrice de l'EGFR, que les cellules initialement sensibles devenaient secondairement résistantes à un traitement par le gefitinib, un TKI ciblant l'EGFR, par une amplification génique de *MET* responsable d'une activation de la voie PI3K médiée par HER3 [30]. De la même façon, des cellules de cancer colorectal deviennent résistantes à des anticorps dirigés contre l'EGFR (cetuximab et panitumumab) via une amplification de *MET* [31]. En clinique, dans le CBNPC, l'apparition d'une résistance secondaire aux anti-EGFR est inéluctable, notamment par l'activation de voies de signalisation parallèles avec dans 5 à 10 % des cas l'émergence d'un sous-clone tumoral présentant une amplification de *MET* [5]. Ainsi, l'amplification de *MET* est la seconde altération conduisant à une résistance aux anti-EGFR dans le CBNPC [30], après la mutation T790M, un autre mécanisme de résistance secondaire répertorié dans 50 % des cas [32].

Sur le plan thérapeutique, cette résistance pourrait être contrecarrée par l'association de thérapies anti-EGFR et anti-MET,

d'emblée ou secondairement après détection précoce de l'émergence de cette amplification de MET [31].

Des essais cliniques évaluant l'efficacité d'une combinaison d'inhibiteurs de l'EGFR et de MET ont déjà été réalisés. Cependant, il est important de noter que les patients ont été stratifiés sur la présence ou non de mutations activatrices de l'EGFR et sur l'expression de MET évaluée en IHC. De fait, ces études n'interrogent pas spécifiquement les patients présentant une résistance aux anti-EGFR via une amplification génique de *MET*, celle-ci représentant pourtant la seule altération connue de MET impliquée dans ces résistances. Les résultats de ces premiers essais ont été décevants. Ainsi, un essai clinique évaluant l'efficacité d'une combinaison d'onartuzumab (un anticorps anti-MET) et de l'erlotinib (un TKI EGFR) chez des patients atteints d'un CBNPC a été stoppé prématurément pour manque d'efficacité [33]. Une autre étude de phase III réalisée chez 1048 patients atteints d'un CBNPC évaluant l'association du tivantinib (inhibiteur de MET, ARQ 197) à l'erlotinib (inhibiteur d'EGFR) n'a pas permis améliorer la survie globale. Cependant, la survie sans progression a été améliorée [34]. De plus, dans cette cohorte, 445 tumeurs ont été analysées en immunohistochimie et 47,4 % d'entre elles présentaient une surexpression de MET [30]. La survie globale sous traitement par erlotinib et tivantinib était augmentée chez les patients avec un *hazard ratio* à 0,70 (IC95 % : 0,49–1,01). Les résultats de cette étude suggèrent qu'une surexpression de MET puisse être prédictive de l'efficacité du co-traitement TKI EGFR et MET. Toutefois, la surexpression n'est pas synonyme d'une amplification génique (plus rare) et elle n'implique pas forcément une activation de MET indépendante du ligand. Une étude plus spécifique serait donc nécessaire afin d'évaluer l'intérêt d'un traitement anti-EGFR combiné à un traitement anti-MET dans le cas de résistance aux anti-EGFR par amplification génique de *met*.

Actuellement, de nombreux essais cliniques sont en cours en phases I, II et III, évaluant l'association d'un inhibiteur de MET à une thérapie ciblée anti-EGFR, dans les CBNPC, mais également les cancers colorectaux, les cancers de la tête et du cou... (tableau I).

Dans le glioblastome également, il a été montré par des xéno-greffes de cellules tumorales chez la souris, que la combinaison thérapeutique associant un anti-EGFR à un anticorps anti-HGF permettait une inhibition de la croissance tumorale suite à une induction de l'apoptose, mais surtout prévenait l'échappement thérapeutique [35]. Ainsi, les co-traitements ciblant l'EGFR et MET pourraient être applicables pour d'autres plusieurs types de cancers.

Inhiber MET pour pallier résistance aux thérapies ciblées anti-VEGF

Une activation aberrante de MET peut être induite par certaines conditions micro-environnementales, et notamment en

réponse à l'hypoxie ou à l'inhibition thérapeutique de l'angiogenèse.

En effet, une des conséquences des traitements anti-angiogéniques est l'augmentation de l'hypoxie intratumorale liée à la réduction vasculaire. Cette hypoxie peut entraîner un échappement des cellules tumorales vers des tissus plus oxygénés mais aussi une augmentation de l'expression tumorale de MET responsable d'un échappement aux anti-VEGF, notamment par un recoupement des voies de signalisation de MET et de VEGFR via la voie PI3K [36].

En effet, dans différentes lignées cellulaires tumorales (ostéosarcome, carcinome hépatocellulaire...), il a été montré que l'expression de MET augmente après environ 12 heures d'hypoxie [37]. De plus, en 2012, Sennino et al. confirment dans des modèles précliniques de tumeurs neuroendocrines pancréatiques que le traitement par anti-VEGF diminue la croissance tumorale mais augmente l'hypoxie tissulaire, l'activation de MET, l'invasion et la dissémination métastatique. Cette invasion et la dissémination métastatique ont pu être contrecarrées par un traitement concomitant par crizotinib permettant une inhibition de la voie MET [38].

Ainsi, l'inhibition concomitante de la voie MET et de la voie VEGF permettrait de lutter contre la néovascularisation tumorale et la dissémination métastatique et, plusieurs composés pharmaceutiques de ces co-traitements ciblant à la fois MET et VEGF sont en cours de développement [39].

Ainsi, une étude de phase II, comparant l'onartuzumab (anticorps monoclonal anti-MET) associé au bévécizumab (anticorps monoclonal anti-VEGF) aux monothérapies, est en cours chez des patients traités pour un glioblastome (ClinicalTrials NCT01632228). De la même façon, plusieurs essais cliniques évaluent actuellement l'association d'un TKI anti-MET à des inhibiteurs de l'angiogenèse tels que le bévécizumab et l'axitinib dans différentes tumeurs solides (tableau I).

Inhiber MET pour palier résistance aux inhibiteurs de BRAF

La majorité des mélanomes porteurs de la mutation BRAF V600E présentent une réponse thérapeutique satisfaisante aux inhibiteurs de BRAF comme le vemurafenib ou le dabrafenib [4,40]. Cependant, environ 14 % des patients porteurs d'un mélanome BRAF V600E et traité par inhibiteurs de BRAF présentent une résistance primaire [41]. In vitro, ce sont près de 43 % des lignées de mélanome mutées BRAF V600E traitées par inhibiteur de BRAF qui présentent cette résistance primaire [42]. Pour différentes lignées cellulaires tumorales (cancer colorectal, mélanome), cette résistance primaire semble liée à la sécrétion d'HGF par des cellules stromales placées en co-cultures, induisant une activation de MET et par conséquent des voies MAPK et PI3K/AKT pouvant ainsi conduire à une reprise de la croissance tumorale [43]. En parallèle, il a été montré que l'HGF diminuait la sensibilité au traitement par vemurafenib dans des lignées de

TABLEAU I

Essais cliniques actuels associant un inhibiteur de MET à une autre thérapie ciblée (clinicaltrials.gov)

Inhibiteur de MET	Classe	Thérapie ciblée associée	Phase	Essai clinique	Cancers
Cabozantinib	TKI	Vemurafenib	I	NCT01835184	Mélanome, tumeurs solides
INC 280	TKI	LGX 818		NCT01820364	Mélanome
Crizotinib	TKI	Vemurafenib	I	NCT01531361	Tumeurs solides
Crizotinib	TKI	Bévacizumab	Ib	NCT01441388	Tumeurs solides
Crizotinib	TKI	Axitinib		NCT01999972	Tumeurs solides
Tivantinib	TKI	Bévacizumab	I	NCT01749384	Tumeurs solides
Onartuzumab	Ac α MET	Bévacizumab	II	NCT01632228	Glioblastome
Crizotinib	TKI	Dacomitinib	I	NCT01121575	CBNPC
Tivantinib	TKI	Cetuximab	II	NCT01892527	CCR résistant aux anti-EGFR
INC 280	TKI	Gefitinib	II	NCT01610336	CBNPC résistant aux anti-EGFR
INC 280	TKI	Cetuximab	Ib	NCT02205398	CCR et tête et cou
Tivantinib	TKI	Cetuximab	II	NCT01696955	Tête et cou
INC 280	TKI	Erlotinib	II	NCT02468661	CBNPC
Tivantinib	TKI	Erlotinib	III	NCT01244191	CBNPC
Crizotinib	TKI	Dacomitinib	I	NCT01441128	CBNPC
Cabozantinib	TKI	Erlotinib	II	NCT00596648	CBNPC
INC 280	TKI	EGF 816	II	NCT02335944	CBNPC mutés EGFR
Ficlatuzumab	Ac anti-HGF	Gefitinib	Ib/II	NCT01039948	CBNPC sujets asiatiques
Savolitinib	TKI	Cetuximab	I	NCT02630420	CCR Ras non muté
Onartuzumab	Ac α MET	Erlotinib	III	NCT01887886	CBNPC Met et EGFR mutés
Tepotinib	TKI	Gefitinib	Ib/II	NCT01982955	CBNPC EGFR muté
Tivantinib	TKI	Erlotinib	II	NCT01580735	CBNPC EGFR muté
Tivantinib	TKI	Sorafenib	I	NCT00827177	Tumeurs solides
Foretinib	TKI	Lapatinib	II	NCT01138384	Sein métastatique

De nombreux essais cliniques sont actuellement en cours dans de multiples cancers avec à l'étude une thérapie combinée anti-MET associée à une autre thérapie ciblée. TKI : inhibiteur tyrosine kinase ; Ac : anticorps ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; CCR : cancer colorectal ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; EGFR : epidermal growth factor receptor.

mélanome *BRAF* mutés [44]. Afin de pallier cette diminution de sensibilité par l'HGF, in vitro, dans des lignées cellulaires de mélanome et in vivo, dans des xénogreffes chez la souris, il a été montré qu'un TKI anti-MET, le SU11274, inhibait la croissance de cellules de mélanome en induisant l'apoptose et la différenciation, avec un effet synergique en cas d'association à un inhibiteur de *BRAF* [45]. Enfin, parmi 34 cas de mélanomes *BRAF* V600E mutés, les mélanomes présentant une surexpression d'HGF en immuno-histochimie ont moins bien répondu aux inhibiteurs de *BRAF* que celles présentant une faible expression d'HGF [43].

En 2012, ces découvertes ont pu être transposées chez les patients. Ainsi, un dosage plasmatique du taux d'HGF a été effectué avant traitement par vemurafenib, chez 126 patients ayant un mélanome métastatique *BRAF* muté. Les patients présentant le taux d'HGF pré-thérapeutique le plus important (médiane à 334 pg/mL) avaient un pronostic défavorable en analyses multivariées, à la fois en termes de survie sans progression et de survie globale [44]. Différents essais cliniques sont en cours, au stade de phase I ou de phase II, évaluant l'association d'un TKI anti-MET à un inhibiteur de *BRAF* dans le mélanome et dans différents cancers solides (tableau I).

De façon intéressante, une étude systématique à partir de lignées cellulaires addictes à un oncogène et traité par l'inhibiteur correspondant suggère que les résistances mettant en jeu une activation de MET par l'HGF pourrait dépasser le cadre du mélanome. Ainsi, une stimulation par l'HGF est capable d'induire une résistance à un inhibiteur de HER2 dans des cellules de cancer du sein présentant une amplification de HER2, ou une résistance à un inhibiteur de ALK dans des cellules de cancers bronchiques présentant une translocation de ALK [44,46].

Inhiber MET pour pallier résistance aux anti-HER2

La surexpression de MET est un facteur prédictif de mauvais pronostic dans le cancer du sein et est fréquemment associée à l'expression D'HER2. Dans les cancers du sein présentant une surexpression de HER2, l'anticorps monoclonal anti-HER2 (trastuzumab) est largement utilisé et ce bien qu'une majorité des patientes répondeuses présente une progression tumorale dans l'année suivant l'instauration du traitement [47,48]. En 2004, Tripathy et al., rapportaient une progression tumorale dans l'année, sous traitement par trastuzumab chez 52 % des patientes traitées pour un cancer métastatique du sein HER2 positif. En effet, ces tumeurs HER2 positives traitées par trastuzumab présentent plusieurs mécanismes de résistances dont l'activation du récepteur MET. Il a été montré sur des lignées cellulaires présentant une surexpression D'HER2 que l'inhibition de MET permettait d'augmenter la sensibilité au trastuzumab, et qu'en cas de résistance, la persistance d'une croissance tumorale était liée à l'activation de MET [49,50]. En 2016, Takahashi et al. ont mis en évidence que le taux sanguin d'HGF était associé à la progression tumorale sous trastuzumab chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+, suggérant que l'activation de MET par son ligand puisse être responsable de la résistance au traitement [51].

Certaines patientes pourraient ainsi être traitées par une thérapie anti-HER 2 associée à une thérapie anti-MET. Un essai de phase II s'est terminé en février 2015, associant le foretinib au lapatinib chez des patientes porteuses d'un cancer du sein métastatique (ClinicalTrials NCT01138384) (tableau 1). Cependant, l'interprétation des réponses thérapeutiques devra tenir compte du fait que chacune de ces molécules a plusieurs cibles (notamment TKI anti-EGFR et anti-HER2 pour le lapatinib et inhibiteurs de VEGF2 et de MET pour le foretinib).

Toxicité des inhibiteurs de MET : un frein potentiel aux co-traitements

Plusieurs effets indésirables liés aux inhibiteurs de MET ont été rapportés dans la littérature. Par exemple, dans l'étude d'Iveson et al., les effets secondaires plus fréquents dans le groupe traité par inhibiteur de MET (il s'agissait du rilatumumab, anticorps anti-MET) par rapport à ceux du groupe placebo étaient des neutropénies (54 vs 33 %), des anémies (40 vs 28 %), des

thrombopénies (11 % vs aucun), des œdèmes périphériques (27 vs 8 %) et des événements thromboemboliques veineux (20 vs 13 %) [20]. Dans l'essai du Tivantinib (un TKI), les effets secondaires les plus fréquents étaient un rash cutané, la survenue de diarrhées, d'une asthénie et d'une neutropénie [34]. D'autres toxicités ont été décrites : à la fois ophtalmologiques (cataracte, flou visuel, conjonctivite), cutanées (rash...), rénales (hématurie, protéinurie et hypertension artérielle) et digestives (diarrhées et anorexie) [7,34,52]. Ainsi, ces exemples sont révélateurs des multiples toxicités potentielles des inhibiteurs de MET. Dans le cadre de co-traitements visant à contrecarrer les résistances, dans lesquels le ciblage de MET viendrait en appui d'une autre thérapie ciblée, le cumul des toxicités pourrait être un frein à leur utilisation.

Perspectives

Malgré un panel de thérapies ciblées de plus en plus large, leur efficacité est dépendante d'une addiction profonde à l'oncogène ciblé. De plus, cette efficacité est réduite par l'émergence de mécanismes de résistance qui conduisent presque systématiquement à des rechutes.

MET est un des oncogènes dont l'implication dans la tumorigenèse est désormais clairement démontrée depuis 30 ans. De plus, l'activité aberrante de ce récepteur tyrosine kinase est un mécanisme de résistance primaire et acquise à différentes thérapies ciblées, potentiellement responsable d'un échappement à la thérapie initiale. En effet, en réponse au stress thérapeutique ou à la modification du micro-environnement tumoral, l'activation de MET peut conduire à l'induction de voies de signalisation compensatrices.

Il a été montré que MET est un oncogène addictif dans un nombre limité de tumeurs. Néanmoins, son activation est également impliquée dans la résistance à différentes thérapies ciblées ouvrant la possibilité d'une association des thérapies ciblant MET avec plusieurs autres thérapies ciblées. Ce type de thérapies combinatoires, séduisant sur le plan du rationnel fondamental, s'est ainsi révélé prometteur tant expérimentalement qu'en clinique, faisant de MET une cible incontournable des stratégies antitumorales. En effet, MET est impliqué notamment dans la résistance primaire aux inhibiteurs de BRAF et dans l'apparition de résistances secondaires aux anti-EGFR et aux anti-HER2, étayant le concept d'association d'un anti-MET à ces thérapies ciblées.

L'évolution du profil tumoral donne lieu à réflexion quant à la chronologie d'introduction du traitement anti-MET. En effet, le traitement combinatoire pourrait être administré dès la première ligne pour contrer la résistance primaire ou prévenir la résistance acquise, ou en deuxième ligne, au moment de la progression lors de l'émergence de résistances secondaires.

Des cas cliniques de plus en plus nombreux suggèrent que certaines altérations de MET sont prédictives de l'efficacité des traitements ciblant son activité. C'est le cas notamment

pour des patients présentant une amplification génique de *MET* dans les cancers bronchiques [53] et gastriques [54] et pour patients présentant des mutations activatrices touchant soit le domaine kinase [27], soit les sites d'épissage de l'exon 14 [55] pour lesquelles des TKI ciblant *MET* ont montré leur efficacité. Ces mêmes altérations, avec en première ligne l'amplification génique de *MET*, sont impliquées dans les résistances.

Dans un contexte de résistance, la détermination du statut de *MET* au sein de la tumeur apparaît nécessaire. Il s'agira ainsi de déterminer lors de la biopsie au diagnostic ou lors de la récurrence ce statut par différentes techniques. L'amplification génique peut être déterminée par l'évaluation du nombre de copie de *MET* par fluorescence in situ (FISH) ou *silver in situ hybridization* (SISH). Ainsi un nombre de copie supérieur à 6 ou un ratio *MET*/centromère supérieur à 2 dans la majorité des cellules tumorales semblent rendre compte d'une amplification génique [56], bien que les seuils appliqués pour discriminer les amplifications géniques de *MET* soient variables dans la littérature. Les FISH nécessitant un comptage fastidieux, elles peuvent être précédées d'une immuno-histochimie permettant une présélection des tumeurs surexprimant le récepteur.

Les mutations somatiques de *MET* sont quant à elles identifiées de plus en plus aisément par les techniques de séquençage haut débit qui permettent le séquençage simultané de plusieurs oncogènes sur un échantillon. Ainsi, les plateformes hospitalo-universitaires françaises de biologie moléculaire intègrent dans leur panel de séquençage haut débit les régions de *MET* susceptibles de présenter une mutation activatrice incluant le domaine kinase et l'exon 14. La réduction des coûts de

séquençage pourrait permettre à moyen terme une analyse moléculaire plus systématique des biopsies tumorales.

La détermination de la phosphorylation du récepteur sur ces résidus tyrosines, des modifications post-traductionnelles impliquées dans son activation, pourrait être également un marqueur prédictif de son activation dans la tumeur et d'une éventuelle sensibilité au traitement. Cependant, malgré la spécificité et la sensibilité des anticorps dirigés contre les formes phosphorylées de *MET*, seul un faible contingent de cellules tumorales (de 5 à 20 % des cellules) sont positives en IHC [57]. Cette détection sur une population restreinte de cellules pourrait poser des problèmes d'interprétation.

Étant donné l'évolution possible du statut *MET* dans la tumeur, la réalisation d'une nouvelle détermination sur biopsie apparaît donc nécessaire en cas de rechute afin de documenter l'éventuelle implication de *MET* dans la progression tumorale.

Compte tenu du potentiel d'une combinaison thérapeutique associant un anti-*MET* à une thérapie ciblée, un des nouveaux challenges serait d'identifier des biomarqueurs sanguins d'addiction à l'oncogène *MET*. Ces biomarqueurs, à l'image du dosage d'HGF plasmatique à l'étude dans les mélanomes [43], seraient prédictifs de l'efficacité des traitements ciblant *MET* permettant alors une optimisation de la sélection des patients et la mise en place d'un traitement personnalisé. Dans un second temps, ces biomarqueurs, corrélés à l'activité biologique de *MET*, constituerait un outil de détection précoce de la rechute.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes – the Achilles heel of cancer. *Science* 2002;297:63–4.
- [2] Weinstein IB, Joe AK. Mechanisms of disease: oncogene addiction – a rationale for molecular targeting in cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:448–57.
- [3] Torti D, Trusolino L. Oncogene addiction as a foundational rationale for targeted anticancer therapy: promises and perils. *EMBO Mol Med* 2011;3:623–36.
- [4] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507–16.
- [5] Brosseau S, Oulkhovir Y, Naltet C, Zalcman G. Resistances to targeted therapies and strategy for following therapeutic lines in metastatic NSCLC. *Bull Cancer* 2015;102:S27–33.
- [6] Montagne R, Furlan A, Kherrouche Z, Tulasne D. Thirty years of Met receptor research: from the discovery of an oncogene to the development of targeted therapies. *Med Sci* 2014;30:864–73.
- [7] Gelsomino F, Facchinetti F, Haspinger ER, Garassino MC, Trusolino L, et al. Targeting the MET gene for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89:284–99.
- [8] Serrate C, Watson S, Vignot S. MET: new target, new combinations. *Bull Cancer* 2011;98:689–96.
- [9] Migliore C, Giordano S. Molecular cancer therapy: can our expectation be MET? *Eur J Cancer* 2008;44:641–51.
- [10] Merchant M, Ma X, Maun HR, Zheng Z, Peng J, et al. Monovalent antibody design and mechanism of action of onartuzumab, a MET antagonist with antitumor activity as a therapeutic agent. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:E2987–96.
- [11] Li E, Hu Z, Sun Y, Zhou Q, Yang B, et al. Small molecule inhibitor of c-Met (PHA665752) suppresses the growth of ovarian cancer cells and reverses cisplatin resistance. *Tumour Biol* 2015;37(6):7843–952.
- [12] Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, Vande Woude GF. Met, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4:915–25.
- [13] Cooper CS, Park M, Blair DG, Tainsky MA, Huebner K, et al. Molecular cloning of a new transforming gene from a chemically transformed human cell line. *Nature* 1984;311:29–33.
- [14] Kuba K, Matsumoto K, Date K, Shimura H, Tanaka M, et al. HGF/NK4, a four-kringle antagonist of hepatocyte growth factor, is an angiogenesis inhibitor that suppresses

- tumor growth and metastasis in mice. *Cancer Res* 2000;60:6737-43.
- [15] Michieli P, Mazzone M, Basilico C, Cavassa S, Sottile A, et al. Targeting the tumor and its microenvironment by a dual-function decoy Met receptor. *Cancer Cell* 2004;6:61-73.
- [16] Giordano S. Rilotumumab, a mAb against human hepatocyte growth factor for the treatment of cancer. *Curr Opin Mol Ther* 2009;11:448-55.
- [17] Jin H, Yang R, Zheng Z, Romero M, Ross J, et al. MetMab, the one-armed 5D5 anti-c-Met antibody, inhibits orthotopic pancreatic tumor growth and improves survival. *Cancer Res* 2008;68:4360-8.
- [18] Christensen JG, Schreck R, Burrows J, Kurganti P, Chan E, et al. A selective small molecule inhibitor of c-Met kinase inhibits c-Met-dependent phenotypes in vitro and exhibits cytoreductive antitumor activity in vivo. *Cancer Res* 2003;63:7345-55.
- [19] Kang Y-K, Muro K, Ryu M-H, Yasui H, Nishina T, et al. A phase II trial of a selective c-Met inhibitor tivantinib (ARQ 197) monotherapy as a second- or third-line therapy in the patients with metastatic gastric cancer. *Invest New Drugs* 2014;32:355-61.
- [20] Iveson T, Donehower RC, Davidenko I, Tjulandin S, Deptala A, et al. Rilotumumab in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line treatment for gastric or oesophagogastric junction adenocarcinoma: an open-label, dose de-escalation phase 1b study and a double-blind, randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1007-18.
- [21] Cunningham D, Niall C, Davidenko I, Murad A, Al-Batran S-E, et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter, placebo (P)-controlled trial of rilotumumab (R) plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) as first-line therapy in patients (pts) with advanced MET-positive (pos) gastric or gastroesophageal junction (G/GE) cancer: R10MET-1 study. 2015 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2015;33 [suppl; abstr 4000].
- [22] Shah MA, Bang Y-Y, Lordick F, Tabernero J, Chen M, et al. MET Gastric: a phase III study of onartuzumab plus mFOLFOX6 in patients with metastatic HER2-negative (HER2-) and MET-positive (MET+) adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction (GEC). 2015 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2015;33 [suppl; abstr 4012].
- [23] Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov* 2015;5:850-9.
- [24] Heist RS, Shim HS, Gingipally S, Mino-Kenudson M, Le L, et al. MET exon 14 skipping in non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2016;21:481-6.
- [25] Kawakami H, Okamoto I, Okamoto W, Tanizaki J, Nakagawa K, et al. Targeting MET amplification as a new oncogenic driver. *Cancers* 2014;6:1540-52.
- [26] Schmidt L, Junker K, Nakaigawa N, Kinjerski T, Weirich G, et al. Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene* 1999;18:2343-50.
- [27] Choueiri TK, Vaishampayan U, Rosenberg JE, Logan TF, Harzstark AL, et al. Phase II and biomarker study of the dual MET/VEGFR2 inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31:181-6.
- [28] Bosc C, Ferretti GR, Cadranet J, Audigier-Valette C, Besse B, et al. Rebiopsy during disease progression in patients treated by TKI for oncogene-addicted NSCLC. *Target Oncol* 2015;10:247-53.
- [29] Yoon HJ, Lee HY, Lee KS, Choi Y-L, Ahn M-J, et al. Repeat biopsy for mutational analysis of non-small cell lung cancers resistant to previous chemotherapy: adequacy and complications. *Radiology* 2012;265:939-48.
- [30] Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007;316:1039-43.
- [31] Bardelli A, Corso S, Bertotti A, Hobor S, Valtorta E, et al. Amplification of the MET receptor drives resistance to anti-EGFR therapies in colorectal cancer. *Cancer Discov* 2013;3:658-73.
- [32] Bean J, Brennan C, Shih J-Y, Riely G, Viale A, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:20932-37.
- [33] Rolfo F, Van Der Steen N, Pauwels P, Cappuzzo F. Onartuzumab in lung cancer: the fall of Icarus? *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15:487-9.
- [34] Scagliotti G, von Pawel J, Novello S, Ramlau R, Favaretto A, et al. Phase III multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tivantinib (ARQ 197) plus erlotinib versus erlotinib alone in previously treated patients with locally advanced or metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2667-74.
- [35] Pillay V, Allaf L, Wilding AL, Donoghue JF, Court NW, et al. The plasticity of oncogene addiction: implications for targeted therapies directed to receptor tyrosine kinases. *Neoplasia* 2009;11:448-58.
- [36] Garajová I, Giovannetti E, Biasco G, Peters GJ. c-Met as a target for personalized therapy. *Transl Oncogenomics* 2015;7:13-31.
- [37] Pennacchietti S, Michieli P, Galluzzo M, Mazzone M, Giordano S, et al. Hypoxia promotes invasive growth by transcriptional activation of the met proto-oncogene. *Cancer Cell* 2003;3:347-61.
- [38] Sennino B, Ishiguro-Oonuma T, Wei Y, Naylor RM, Williamson CW, et al. Suppression of tumor invasion and metastasis by concurrent inhibition of c-Met and VEGF signaling in pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Discov* 2012;2:270-87.
- [39] Zhang J, Jiang X, Jiang Y, Guo M, Zhang S, et al. Recent advances in the development of dual VEGFR and c-Met small molecule inhibitors as anticancer drugs. *Eur J Med Chem* 2016;108:495-504.
- [40] Wagle N, Emery C, Berger MF, Davis MJ, Sawyer A, et al. Dissecting therapeutic resistance to RAF inhibition in melanoma by tumor genomic profiling. *J Clin Oncol* 2011;29:3085-96.
- [41] Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707-14.
- [42] Penna I, Molla A, Grazia G, Cleris L, Nicolini G, et al. Primary cross-resistance to BRAF V600E-MEK1/2- and PI3K/mTOR-specific inhibitors in BRAF-mutant melanoma cells counteracted by dual pathway blockade. *Oncotarget* 2016;7:3947-65.
- [43] Straussman R, Morikawa T, Shee K, Barzilay-Rokni M, Qian ZR, et al. Tumour microenvironment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion. *Nature* 2012;487:500-4.
- [44] Wilson TR, Fridlyand J, Yan Y, Penuel E, Burton L, et al. Widespread potential for growth factor-driven resistance to anticancer kinase inhibitors. *Nature* 2012;487:505-9.
- [45] Etnyre D, Stone AL, Fong JT, Jacobs RJ, Uppada SB, et al. Targeting c-Met in melanoma: mechanism of resistance and efficacy of novel combinatorial inhibitor therapy. *Cancer Biol Ther* 2014;15:1129-41.
- [46] Isozaki H, Ichihara E, Takigawa N, Ohashi K, Ochi N, et al. Non-small cell lung cancer cells acquire resistance to the ALK inhibitor alectinib by activating alternative receptor tyrosine kinases. *Cancer Res* 2016;76:1506-16.
- [47] Luque-Cabal M, García-Tejido P, Hernández-Pérez Y, Sánchez-Lorenzo L, Palacio-Vázquez I. Mechanisms behind the resistance to trastuzumab in HER2-amplified breast cancer and strategies to overcome it. *Clin Med Insights Oncol* 2016;10:21-30.
- [48] Nahta R, Esteva FJ. Trastuzumab: triumphs and tribulations. *Oncogene* 2007;26:3637-43.
- [49] Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, Arnold A, Saleh M, et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 2004;22:1063-70.
- [50] Shattuck DL, Miller JK, Carraway KL, Sweeney C. Met receptor contributes to trastuzumab resistance of HER2-overexpressing breast cancer cells. *Cancer Res* 2008;68:1471-7.
- [51] Takahashi N, Furuta K, Taniguchi H, Sasaki Y, Shoji H, et al. Serum level of hepatocyte

growth factor is a novel marker of predicting the outcome and resistance to the treatment with trastuzumab in HER2 positive patients with metastatic gastric cancer. *Oncotarget* 2016;7:4925-38.

- [52] Jayaram A, Zafeiriou Z, de Bono JS. Cabozantinib-getting under the skin of cutaneous toxicity. *JAMA Oncol* 2015;1:535-6.
- [53] Camidge DR, Ou SI, Shapiro G, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced C-MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC). 2014 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2014;32:5s [Abstract 8001].

- [54] Kwak EL, LoRusso P, Hamid O, Janku F, Kitaneh M, et al. Clinical activity of AMG 337, an oral MET kinase inhibitor, in adult patients with MET-amplified gastroesophageal junction, gastric, or esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33 [suppl 3; abstr 1].

- [55] Paik PK, Drilon A, Fan P-D, Yu H, Rekhtman N, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov* 2015;5:842-9.

- [56] Schildhaus H-U, Schultheis AM, Rüschoff J, Binot E, Merkelbach-Bruse S, et al. MET

amplification status in therapy-naïve adenocarcinomas of the lung. *Clin Cancer Res* 2015;21:907-15.

- [57] Copin MC, Lesaffre M, Berbon M, Doublet L, Leroy C, et al. High-MET status in non-small cell lung tumors correlates with receptor phosphorylation but not with the serum level. *Lung Cancer* 2016;101:59-67.



Les 50 ans du cisplatine

Chloé Rancoule^{1,2}, Jean-Baptiste Guy^{1,2}, Alexis Vallard¹, Majed Ben Mrad¹, Amel Rehailia¹,
Nicolas Magné^{1,2}

Reçu le 6 septembre 2016
Accepté le 12 novembre 2016
Disponible sur internet le :
15 décembre 2016

1. Institut de cancérologie Lucien-Neuwirth, département de radiothérapie, 108 bis, avenue Albert-Raimond, BP 60008, 42271 Saint-Priest-en-Jarez, France
2. CNRS UMR 5822, laboratoire de radiobiologie cellulaire et moléculaire de Lyon Sud, 165, chemin du Grand-Revoynet, BP 12, 69921 Oullins cedex, France

Correspondance :

Nicolas Magné, institut de cancérologie Lucien-Neuwirth, département universitaire de la recherche et de l'enseignement, département de radiothérapie, 108 bis, avenue Albert-Raimond, BP 60008, 42270 Saint-Priest-en-Jarez cedex.
nicolas.magne@icloire.fr

Mots clés

Cisplatine
Chimiothérapie
Carboplatine
Oxaliplatine
Résistances
Toxicités

Résumé

Nous venons de fêter les 50 ans de la découverte du pouvoir cytotoxique du cisplatine, l'heure est aux bilans... et ils restent dans l'ensemble positifs. Ce médicament qui a révolutionné le traitement de nombreux types de cancers continue à être la chimiothérapie la plus prescrite. En dépit de toxicités importantes, des mécanismes de résistance associés à des échecs thérapeutiques, et sachant que des questions non résolues concernant son mécanisme d'action subsistent, l'utilisation de ce médicament reste inébranlable. L'intérêt pour ce « vieux » médicament indétrônable n'a pas faibli. En effet, de nombreux axes de recherche sont d'actualité. De nouveaux complexes de platine sont testés, de nouvelles formulations du cisplatine sont mises au point afin de mieux cibler les cellules tumorales et de nouvelles combinaisons sont établies pour augmenter le pouvoir cytotoxique du cisplatine ou pallier les mécanismes de résistance.

Summary

50th anniversary of cisplatin

We have just celebrated the 50th anniversary of cisplatin cytotoxic potential discovery. It is time to take stock... and it seems mainly positive. This drug, that revolutionized the treatment of many cancer types, continues to be the most widely prescribed chemotherapy. Despite significant toxicities, resistance mechanisms associated with treatment failures, and unresolved questions about its mechanism of action, the use of this cytotoxic agent remains unwavering. The interest concerning this "old" invincible drug has not yet abated. Indeed many research axes are in the news. New platinum salts agents are tested, new cisplatin formulations are developed to target tumor cells more efficiently, and new combinations are established to increase the cytotoxic potency of cisplatin or overcome the resistance mechanisms.

Keywords

Cisplatin
Chemotherapy
Carboplatin
Oxaliplatin
Resistance
Toxicities

Introduction

L'année 2015 a fêté les 50 ans de la découverte du pouvoir anticancéreux du cisplatine. En 1965, la découverte fortuite des propriétés anticancéreuses du cisplatine et son introduction clinique dans les années 1970 ont représenté une étape majeure dans l'histoire de la cancérologie. Le cisplatine a reçu sa première approbation de la FDA le 19 décembre 1978. Nous avons donc déjà près de 40 ans d'expérience en pratique clinique courante. Aujourd'hui, malgré l'essor des nouvelles thérapeutiques (thérapies ciblées, immunothérapies...), ce « vieux » médicament est couramment utilisé en clinique dans de nombreuses indications, notamment, les cancers de la vessie, de la tête et du cou, du poumon, de l'ovaire et du testicule et apporte un bénéfice indiscutable. En dépit de toxicités importantes, de la capacité de certains cancers à devenir résistants au cisplatine, et sachant que des questions non résolues concernant son mécanisme d'action subsistent, l'utilisation de ce médicament reste inébranlable.

Histoire du cisplatine

Le cisplatine a été décrit pour la première fois par le chimiste italien Michele Peyrone en 1884. Il a d'ailleurs longtemps été appelé chlorure de Peyrone. En 1893, sa structure est décrite par Alfred Werner, chimiste suisse nobélisé en 1913. Plusieurs années plus tard, en 1965, c'est Barnett Rosenberg qui découvre, accidentellement, le pouvoir anticancéreux du cisplatine. À l'époque, Rosenberg et son équipe essayaient d'étudier l'effet des champs électriques sur la croissance bactérienne. Au cours d'une de ses expériences, il montra que ses bactéries (*Escherichia coli*) ne se divisaient plus quand il utilisait des électrodes de platine pour générer les champs électriques. Il a fallu un certain temps pour comprendre ce qui se passait. Il montra alors que les électrodes de platine étaient corrodées dans la solution, produisant du cisplatine. Il publia ses premières conclusions de ces travaux in vitro dans la revue *Nature* [1]. S'en suivra quatre ans plus tard, en 1969, la publication d'une étude in vivo montrant l'effet bénéfique du cisplatine sur les tumeurs murines [2]. Face à l'emballement pour cette nouvelle molécule anticancéreuse, après une phase préclinique [3], la première administration de cisplatine chez l'homme eut lieu en 1971, donc plutôt rapidement. Les essais cliniques menèrent à l'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis en 1978 pour les cancers du testicule et de l'ovaire. Sa mise sur le marché a complètement changé le pronostic de certains cancers notamment le cancer du testicule, même au stade métastatique, avec une guérison de plus de 80 % des patients [4]. Cependant, pour certaines localisations le bénéfice du cisplatine est moins fort et est associé à une résistance intrinsèque de la tumeur au cisplatine (particulièrement pour les cancers colorectaux et prostatiques) ou au développement d'une résistance au cisplatine lors du traitement.

Depuis, la recherche autour du cisplatine n'a pas fléchi. Les principaux axes de recherche comprennent l'élucidation de ses mécanismes d'action, des mécanismes de résistance de la tumeur, mais aussi l'introduction de nouveaux complexes du platine ou la combinaison du cisplatine avec d'autres types de traitements (chimiothérapies, thérapies ciblées, radiothérapies ou modulateurs de résistance). À titre d'exemple, la base clinicaltrials.gov recense 873 essais cliniques ouverts aux inclusions et mettant à l'essai le cisplatine. Depuis l'arrivée du cisplatine en clinique, 25 autres médicaments à base de platine ont également atteint le stade des essais cliniques. Deux d'entre eux, le carboplatine et l'oxaliplatine, ont obtenu l'approbation dans un très grand nombre de pays et trois autres ont l'approbation de marchés individuels : le nédaplatine au Japon, le lobaplatin en Chine et l'heptaplatin en Corée [5]. L'essor de ces traitements fut tel qu'aujourd'hui, certaines études affirment que 50 à 70 % des patients cancéreux traités par chimiothérapie reçoivent un traitement à base de platine [5-8]. Les étapes du développement de ces traitements sont résumées sur la figure 1.

Mode d'action du cisplatine

Le cis-diamminedichloroplatinum (II) (DDDP), également appelé cisplatine, est un composé métallique (platine) de coordination avec une géométrie plane carrée. Le cisplatine a un poids moléculaire de 301,1 g/mol, une densité de 3,74 g/cm³, un point de fusion à 270 °C, un log K_{oe} de -2,19 et une solubilité dans l'eau de 2,53 g/L à 25 °C. Il agit comme pro-médicament et exige l'aquation de ses ligands labiles au niveau intracellulaire pour être actif [9]. Le cisplatine mono- ou bi-aquaté néoformé est hautement actif. L'effet de ce di-aquaplatine le mieux décrit est celui qu'il exerce dans le noyau, agissant comme un agent alkylant en se liant à la double hélice d'ADN principalement sur l'azote 7 des résidus de guanine mais aussi d'adénosine formant des liaisons intra- et inter-brins (figure 2). Dans 90 % des cas, les adduits sont formés entre deux bases purines adjacentes (65 % sont formés entre deux guanines adjacentes, et 25 % entre une guanine et une adénine). La formation de ces adduits ADN-cisplatine entraîne des distorsions (angle de 47°) de la structure de la double hélice, ce qui perturbe la réplication et la transcription de l'ADN et va alors être détecté par plusieurs systèmes de réparation [10]. Parmi eux, le système de réparation par excision des nucléotides (NER) constitue le mécanisme le plus utilisé pour l'élimination des adduits de cisplatine [11,12]. Toutefois, d'autres systèmes comme le système de réparation des mésappariements (*mismatch repair* [MMR]) participent également à la reconnaissance de ces adduits de cisplatine [13]. Lorsque le dommage n'est pas réparé la cellule entre dans un processus de mort, le plus fréquemment par apoptose. Cette voie létale implique notamment la kinase ATR, CHK1 et CHK2 et une protéine suppressive de tumeur, p53 [9]. p53 active alors la transcription de plusieurs gènes

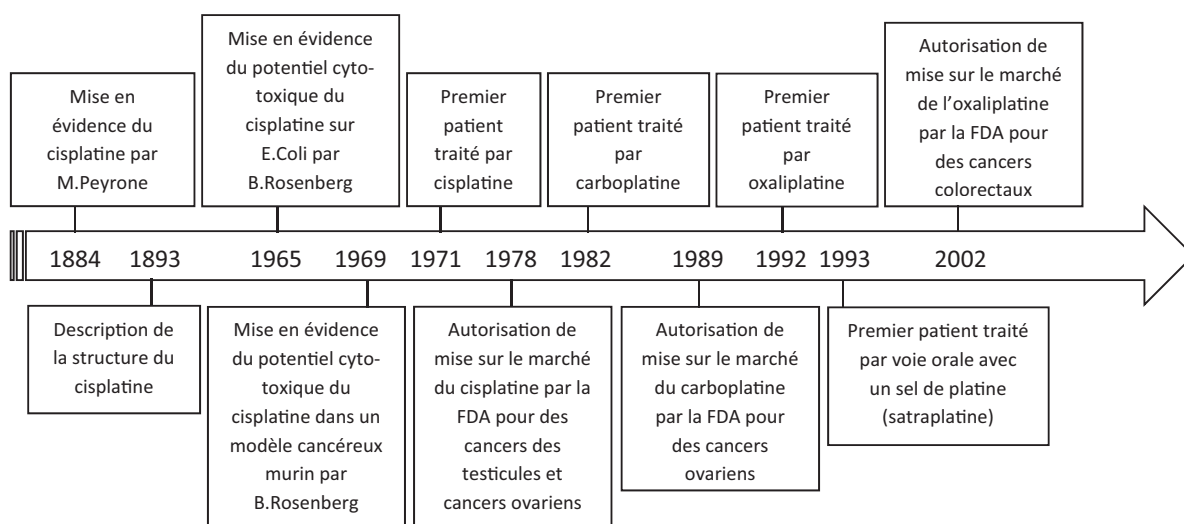


FIGURE 1

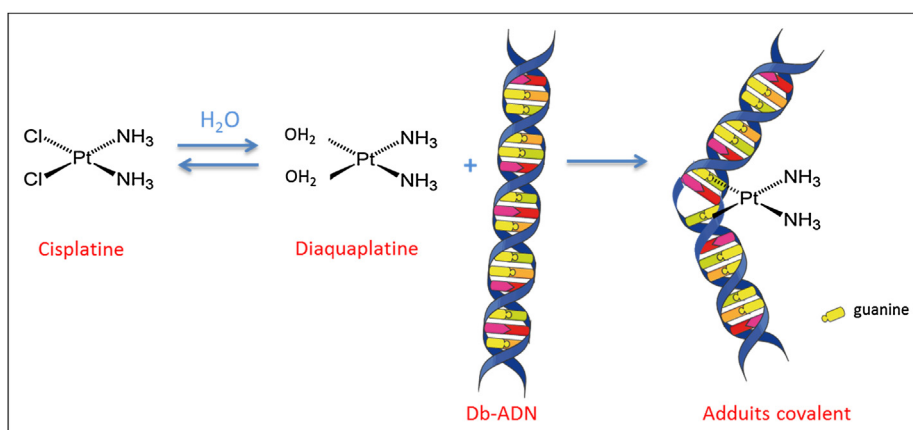
Développement des agents anticancéreux à base de platine

FIGURE 2

Formation d'adduits covalents à l'ADN du cisplatine

Le cisplatine subit une ou deux réactions d'aquation pour être actif. Le di-aqua-platin se lie à la double hélice d'ADN principalement sur l'azote 7 des bases de guanine (mais aussi d'adénosine) formant des liaisons intra et inter-brins. Les adduits formés entraînent une courbure de la double hélice d'ADN.

dont certains vont conduire à la perméabilisation de la membrane mitochondriale déclenchant ainsi l'apoptose. L'effet du cisplatine est indépendant du cycle cellulaire, même si dans certains cas on observe un arrêt prolongé en phase G2. Si l'effet nucléaire du cisplatine est relativement bien connu, le cisplatine cytoplasmique est lui aussi à l'origine de mécanismes cytotoxiques et ces effets semblent aujourd'hui non négligeables. Il a été décrit en effet que seul 1 % du cisplatine intracellulaire se liait à l'ADN nucléaire [14]. En outre, le cisplatine s'est montré avoir un fort effet cytotoxique sur des cytoplastes (cellules

énucléées) [15,16]. Le cisplatine est susceptible d'interagir avec un large nombre de substrats cytoplasmiques, et en particulier avec des nucléophiles endogènes comme le glutathion réduit (GSH), la méthionine, les métallothionéines et d'autres protéines (via leurs cystéines). Ainsi, le cisplatine peut appauvrir le cytoplasme en équivalents réduits et fait pencher la balance redox vers un stress oxydant qui facilite les dommages à l'ADN et la perméabilisation de la membrane mitochondriale. Plus de 50 ans après la découverte du pouvoir anticancéreux du cisplatine et après 40 ans d'utilisation clinique, il reste de

nombreuses zones d'ombre sur son mode d'action complexe. Le cisplatine continue aujourd'hui à délivrer ses secrets.

Administration du cisplatine

Le cisplatine est administré par voie intraveineuse. Une fois dans le plasma, 90 % du cisplatine se lie de façon irréversible aux protéines plasmatiques et cette liaison le rend inactif. Les 10 % de cisplatine libre vont eux pouvoir entrer dans la cellule et effectuer leur action cytotoxique. Ce cisplatine libre (actif) voit sa concentration plasmatique décroître de manière bi-phasique avec une demi-vie de 40 minutes pour la première phase et de 50 à 73 heures pour la seconde phase. Le platine pénètre alors dans différents tissus (foie, rein) et il pourra y être détecté jusqu'à plusieurs mois ou années après la fin du traitement [17]. Il a été montré que les taux de cisplatine plasmatiques sont corrélés au nombre d'adduits fixés sur l'ADN ainsi qu'à une meilleure réponse au traitement des patients [18]. La principale voie d'élimination du cisplatine libre est rénale [19]. La clairance rénale du cisplatine est un processus complexe avec des phénomènes de sécrétion et réabsorption tubulaires. Le transporteur organique de cations humains (OCT2) ainsi que les transporteurs multidrogues MATE1 et MATE2K sont fortement exprimés dans la membrane de la bordure en brosse des reins (cellules épithéliales du tubule proximal) et pourraient participer à la clairance du cisplatine [20-22]. La clairance rénale du cisplatine est hétérogène entre les patients [23]. Ce point semble primordial à élucider et cela pourrait également permettre de comprendre les mécanismes de résistance au cisplatine. La clairance du platine totale est faible et l'excrétion urinaire incomplète. En effet, 27 à 45 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines dans les 120 heures qui suivent l'administration. Il a été décrit qu'elle diminue avec des perfusions répétées ainsi qu'avec le temps de perfusion (plus la perfusion est longue, plus la clairance est faible) [23-25]. Ainsi, l'élimination du cisplatine peut être modifiée avec de la répétition des cures. Des données chez l'animal ont également mis en évidence que l'heure d'administration du cisplatine pourrait avoir un impact sur les concentrations de cisplatine libre efficaces [26] mais rien n'a été démontré chez l'homme. Si actuellement le cisplatine est administré par voie veineuse, plusieurs études mettent en évidence l'intérêt d'une administration au plus près de la tumeur, avec par exemple une administration intrapéritonéale [27-30] ou intra-artérielle [31,32]. Des études suggèrent également l'intérêt d'une administration hyperthermique intrapéritonéale de cisplatine dans les cancers ovariens mêlant l'effet bénéfique de l'administration intrapéritonéale à l'augmentation de l'effet cytotoxique par la chaleur [33,34]. L'ensemble de ces considérations pharmacologiques sont donc à prendre en compte afin d'optimiser l'effet du cisplatine.

Le cisplatine est administré seul ou en association avec d'autres médicaments. En effet, pour une grande variété d'agents anticancéreux, il a été mis en évidence une synergie forte d'action,

c'est le cas en particulier avec le 5-fluorouracile, la cytarabine et la bléomycine. Ces combinaisons permettent une grande flexibilité dans la conception de régimes médicamenteux. En parallèle des combinaisons avec d'autres chimiothérapies, il a été mis en évidence plus récemment un intérêt dans l'association du platine avec des thérapies ciblées. C'est le cas par exemple de l'association du bévaccizumab avec le carboplatine + paclitaxel qui a reçu l'approbation de la FDA en 2006 pour les cancers du poumon non à petites cellules [35].

Le cisplatine est également utilisé en association avec la radiothérapie et possède une action radiosensibilisante [36,37]. Les adduits intra-brins formés par le cisplatine vont produire des cassures simple-brin lors des processus de réparation. Ces cassures simple-brin peuvent être converties en cassures double-brins létales par les rayonnements. De plus, on observe un effet synergique en raison d'un arrêt du cycle en phase G2 induit par le cisplatine et qui permet une meilleure toxicité des radiations. Si le principal bénéfice de cette interaction entre le cisplatine et les rayonnements est la diminution de la réparation des lésions à l'ADN [38], on observe aussi une meilleure absorption du cisplatine dans les cellules tumorales et une plus grande quantité de cisplatine lié à l'ADN en raison de la présence de radicaux libres induits par les rayonnements [39,40]. Ainsi, la radiochimiothérapie concomitante à base de cisplatine est utilisée dans le cancer du col utérin, de la tête et du cou, le cancer non à petites cellules du poumon (NSCLC) et le cancer de l'œsophage.

Indications des complexes de platine

Les traitements à base de complexes du platine ont une place prédominante dans le monde de l'oncologie. Aujourd'hui trois agents sont utilisés en pratique courante.

Le cisplatine (Cisplatyl™ et génériques) est la base de nombreux protocoles de chimiothérapie, comme, pour le traitement de la sphère ORL (protocole 5-FU-CDDP), du col de l'utérus (protocole 5-FU-CDDP), de l'ovaire (protocoles cyclophosphamide-CDDP, paclitaxel-CDDP), de la vessie (protocoles MVAC ou gemcitabine-CDDP) ou des voies aérodigestives (protocole 5-FU-CDDP). Le carboplatine (cisdiammine-[1,1-cyclobutanedicarboxylato] platine (II), CBP) a été développé sur base de l'hypothèse selon laquelle un groupement chlorure plus stable pourrait réduire la toxicité sans affecter l'efficacité antitumorale. Par rapport au cisplatine, le carboplatine est effectivement moins toxique ; par contre, si les adduits formés par le carboplatine sont essentiellement les mêmes que ceux formés par le cisplatine, des concentrations 20 à 40 fois plus élevées sont nécessaires pour un même nombre d'adduits formés, et la formation des adduits est d'environ 10 fois plus lente [41]. De nombreux essais cliniques randomisés [42] ont cependant permis l'approbation du carboplatine en 1989 pour le cancer de l'ovaire. Le carboplatine (Paraplatine™ et génériques) est aujourd'hui le traitement de référence du cancer de l'ovaire en association avec un taxane

(protocoles cyclophosphamide-CBP, paclitaxel-CBP ou seul). Il est également utilisé pour le traitement des cancers ORL (protocole 5-FU-CBP), mais aussi du testicule, des voies aérodigestives supérieures et du poumon.

L'oxaliplatine (Eloxatine™ et génériques) a reçu l'approbation de la FDA en 2002 pour les cancers colorectaux métastatiques. Il est aujourd'hui utilisé dans le traitement des cancers du côlon, du pancréas et de l'estomac. Il est administré en association avec le 5-fluoro-uracile et l'acide folinique selon le protocole FOLFOX.

Le satraplatine (JM216) qui permet l'administration orale d'un complexe de platine a déjà déposé un dossier d'approbation à la FDA pour le traitement des cancers de la prostate résistants aux traitements hormonaux [43].

Les traitements à base de seuils de platine restent donc un *gold standard* dans de très nombreuses indications. Malgré l'essor de nouveaux traitements, ce « vieux » médicament ne fléchit pas et l'arrivée de nouveaux agents dans la famille montre que la retraite n'est pas pour tout de suite pour les complexes de platine.

Résistances au cisplatine

Bien que le cisplatine ait révolutionné la prise en charge de certains cancers (comme le cancer du testicule), il a été décrit que certaines cellules malignes exposées au cisplatine développaient une réponse adaptative mêlant plusieurs voies, qui les rendent moins sensibles aux effets antiprolifératifs et cytotoxiques du médicament. Ainsi, de nombreux patients sont en échec thérapeutique avec une résistance au cisplatine et une rechute de leur cancer. Contrairement aux traitements qui inhibent une cible spécifique, les mécanismes moléculaires par lesquels les cellules néoplasiques perdent progressivement leur sensibilité au cisplatine demeurent mal définis. Ils semblent se développer via quatre mécanismes principaux [44].

Premièrement, on observe une diminution de la quantité de cisplatine intranucléaire. Cela s'explique à la fois par une absorption cellulaire réduite, un efflux du cisplatine augmenté et une séquestration/dégradation cytoplasmique du cisplatine renforcée (sous l'effet du glutathion notamment). Ainsi le transporteur de cuivre CTR1 qui permet le passage de la membrane plasmique est moins exprimé dans les lignées cellulaires résistantes au cisplatine [45,46]. À l'inverse, des chélateurs de cuivre augmentent in vitro et in vivo l'efficacité du cisplatine [47]. Les ATPases ATP7A et ATP7B qui sont des transporteurs de cuivre sont surexprimées dans les lignées résistantes au cisplatine [48,49]. Des études cliniques indiquent que le niveau d'expression d'ATP7B pourrait prédire la sensibilité au cisplatine de cancers de l'ovaire et de l'endomètre [50-52]. D'autre part, les espèces nucléophiles (γ -glutamylcystéine synthétase [γ -GCS], glutathion réduit [GSH], glutathion S-transférase [GST]) agissent comme des pièges cytoplasmiques, limitant ainsi la

quantité de cisplatine nucléaire et son activité cytotoxique [53-55].

Deuxièmement, on observe une diminution de la formation d'adduits d'ADN. En effet, il a été mis en évidence que les cellules résistantes au cisplatine ont optimisé la réparation des adduits [56-58].

Troisièmement, il a été décrit une diminution de la mort apoptotique liée aux dommages de l'ADN induits par le cisplatine. Les lésions non réparables conduisent normalement à l'activation d'une cascade de signalisation pro-apoptotique impliquant plusieurs voies. La résistance au cisplatine semble aussi passer par des altérations génétiques et épigénétiques des composants de ce réseau de signalisation complexe, comme les protéines de la famille BCL-2 [59], la survivine (BIRC5) [60], les caspases [61] ou p53 [62]. Par exemple, dans de nombreuses lignées cellulaires tumorales, la présence d'un p53 de type sauvage est associée à une sensibilité accrue au cisplatine par rapport aux lignées exprimant une forme mutée, déficiente du gène [63,64]. Les mêmes résultats ont été trouvés en clinique, dans des cancers ovariens [65]. Ainsi il a été décrit que les patientes exprimant le type sauvage de p53 auraient une plus grande probabilité de répondre à une chimiothérapie à base de cisplatine que les patientes mutées [62]. Dans les tumeurs du testicule, particulièrement sensibles au cisplatine, p53 est rarement, sinon jamais, inactivé [66]. Plusieurs autres dizaines de protéines régulant l'apoptose (y compris les récepteurs de mort, les protéines de la famille BCL-2, les caspases, les calpaïnes et beaucoup d'autres) ont été décrites comme capables de moduler la réponse au cisplatine dans des études menées in vitro [61,67-69]. Des données cliniques obtenues dans des cancers ORL, de l'ovaire et du poumon, ont permis de corréler l'expression de certains membres de la famille BCL-2 à une résistance au cisplatine et à un taux plus élevé de récurrence [59,70-72]. À l'heure actuelle plusieurs essais en cours évaluent la combinaison de cisplatine et d'inhibiteurs des protéines BCL-2-like (par exemple ABT-263 et ABT-737) dans différentes localisations.

Enfin, depuis peu, d'autres études décrivent des mécanismes indépendants des voies de signalisation du cisplatine, tels que l'implication de mécanismes pro-oxydatifs, une up-régulation de l'autophagie [73] ou une surexpression de HER2 [74] ou de *heat-shock protein* (HSP) [75].

La résistance au cisplatine présente le plus souvent un caractère multifactoriel. Il semble donc difficile d'imaginer de pouvoir la bloquer totalement. Afin de contourner la résistance, il serait intéressant de privilégier des stratégies ciblant plusieurs de ces mécanismes.

Toxicités des complexes de platine

À côté des effets anticancéreux puissants du cisplatine, les effets indésirables sont nombreux. Parmi eux, on compte les nausées et vomissements qui peuvent s'avérer sévères. Le

développement clinique du cisplatine a d'ailleurs presque été interrompu et c'est l'association à des anti-nauséeux efficaces qui a conduit à l'approbation du cisplatine par les autorités compétentes. La néphrotoxicité (principalement tubulopathie) a également failli arrêter sa commercialisation. C'est l'hydratation qui a permis de limiter ces toxicités rénales. Le cisplatine induit également, parmi les événements les plus fréquents, une myélosuppression (thrombopénie, leucopénie, anémie), des neuropathies et des troubles neurosensoriels (notamment ototoxicités). Les effets indésirables sont à la fois aigus et tardifs. Il a été mis en évidence chez des patients guéris d'un cancer du testicule métastatique que, jusqu'à 20 ans après l'administration de cisplatine, il est encore détectable dans le plasma [17]. Cette constatation peut influencer le développement des effets secondaires tardifs liés au traitement.

Pour limiter ces toxicités, différentes recommandations sont à appliquer : une hydratation suffisante en pré-traitement mais aussi à la suite du traitement en demandant au patient de boire suffisamment, un traitement anti-émétique puissant, un suivi des taux de Mg^{2+} et Ca^{2+} , l'absence de traitement néphrotoxique supplémentaire. Les deux dérivés du cisplatine, le carboplatine et l'oxaliplatine, présentent une toxicité moindre. Pour le carboplatine, on observe peu ou pas de néphrotoxicités, neurotoxicités et ototoxicités ainsi que moins de nausées. Il conserve cependant l'effet myélosuppresseur. L'oxaliplatine induit peu ou pas de myélotoxicité, néphrotoxicité, ototoxicité, ainsi que moins de vomissements et nausées que le cisplatine, mais il est associé à un nombre plus important de neurotoxicités périphériques.

Les effets indésirables aigus conduisent souvent à une diminution de la dose administrée [76]. Ainsi tous les patients ne reçoivent pas la dose optimale prévue et cela peut être associé à une moindre efficacité du traitement et conduire à une résistance à un traitement ultérieur. C'est d'autant plus vrai dans le cas de la radiochimiothérapie, où l'efficacité de la radiothérapie est clairement associée à la durée de celle-ci [77,78]. Les effets indésirables tardifs sont souvent irréversibles et lourds en termes de prise en charge. Il est donc souhaitable de proposer un traitement par cisplatine aux seuls patients qui sont capables de le recevoir. Certaines études tentent de lister les critères de non-éligibilité à un traitement au cisplatine [79,80]. Parmi les critères d'exclusion nous proposons de lister de façon non exhaustive : le *performance status*, l'âge, la clairance rénale et les problèmes auditifs ou neurologiques.

Futur du cisplatine

Les principales stratégies en cours visent à diminuer les toxicités et les résistances au traitement. Cependant, alors que de nouveaux médicaments à base de platine continuent d'être mis au point, ils sont susceptibles de souffrir des mêmes

problèmes, et c'est alors que le développement de nouvelles formulations plus stables et plus sélectives pour la tumeur attire l'intérêt. Les agents de ciblage actif du cisplatine tels que les protéines de ciblage, les anticorps et les aptamères commencent à montrer leur intérêt, bien que le mécanisme de fixation du médicament et sa libération doivent encore être améliorés. À l'heure actuelle aucune formulation ne résout parfaitement les problèmes du cisplatine, et certaines introduisent leurs propres problèmes. D'autres agents favorisent l'adressage passif du cisplatine aux cellules cancéreuses. Par exemple, le lipoplatine est une formulation où le cisplatine est encapsulé dans un liposome, sa demi-vie plus longue et il est piégé de façon plus sélective dans les cellules cancéreuses. D'autres formulations de nanoparticules sont aujourd'hui au stade de l'expérimentation, c'est le cas notamment des nanotubes de carbone, des nanoparticules d'or et des dendrimères [81].

Le futur du cisplatine pourrait également résider dans sa combinaison à d'autres types de thérapies. Si nous avons déjà décrit son administration en concomitance avec d'autres chimiothérapies, des thérapies ciblées ou la radiothérapie, l'association avec des immunothérapies pourrait être prometteuse. L'immunothérapie est au centre du mouvement scientifique actuel en oncologie et le système immunitaire est un acteur principal dans la lutte contre les cellules tumorales [82]. L'accumulation de preuves précliniques et cliniques a permis de mettre en évidence que l'effet antitumoral du cisplatine est également dû à un effet d'immuno-modulation [83]. Très récemment, il a été décrit que le couple PD1/PDL1 activait une voie de signalisation conduisant à une résistance au cisplatine des cellules de cancers bronchiques non à petites cellules [84]. Ces données renforcent l'idée qu'un traitement combinant un agent bloquant PD1/PDL1, en particulier dans le cas d'une résistance au cisplatine, pourrait avoir un effet bénéfique, au travers d'une association synergique de ces médicaments. Différents essais cliniques, de phase I et II en particulier, sont en cours et tentent de valider cette hypothèse (tableau I). Récemment un essai de phase III randomisé comparant un schéma etoposide + complexe de platine + ipilimumab (immunothérapie anti-CTLA4) à un schéma etoposide + complexe de platine + placebo chez des patients avec un cancer du poumon à petites cellules localement avancé a été publié. L'étude est négative avec des survies globales à 11 mois versus 10,9 mois respectivement [85]. Un essai de phase III randomisé est actuellement ouvert aux inclusions et compare un traitement cisplatine + etoposide + radiothérapie suivi d'une immunothérapie nivolumab ou d'un placebo chez des patients avec des formes localement avancées de cancers bronchiques non à petites cellules (NCT02768558). Les vaccinothérapies amènent également des résultats encourageants, à l'exemple de la phase II/III publiée récemment [86], mettant en évidence un effet bénéfique en termes de survie sans progression lorsque l'on administre au patient une première ligne de chimiothérapie par

TABLEAU I

Essais cliniques en cours investiguant une combinaison cisplatine + immunothérapie

Phase	Localisation	Immunothérapie (IT)	Traitement anticancéreux hors IT	NCT
I/II	Gastrique	<i>Adoptive cells</i> (CD)	Cisplatine + 5-FU	NCT02862561
I/II	Bronchique	<i>Adoptive cells</i> (CD)	Cisplatine + gemcitabine	NCT02873416
I/II	Poumon non à petites cellules	<i>Adoptive cells</i> (CD)	Cisplatine + gemcitabine	NCT02651441
II	Poumon non à petites cellules	<i>Adoptive cells</i> (CD)	Cisplatine + gemcitabine	NCT02766348
II	Poumon non à petites cellules	<i>Adoptive cells</i> (CD)	Cisplatine + alimta	NCT02662634
II	Œsophage	<i>Adoptive cells</i> (CD)	Cisplatine + paclitaxel	NCT02644863
II	Œsophage	<i>Adoptive cells</i> (CD + NK)	Cisplatine + paclitaxel + radiothérapie	NCT01691625
II	ORL (nasopharynx)	<i>Adoptive cells</i> (lymphocytes)	Cisplatine + radiothérapie	NCT02421640
II/III	Poumon non à petites cellules	<i>Adoptive cells</i> (NK)	Cisplatine + paclitaxel	NCT01631357
II	Poumon non à petites cellules	<i>Adoptive cells</i> (NK)	Cisplatine + radiothérapie	NCT02118415
II	Poumon non à petites cellules	Durvalumab (anti-PDL1)	Cisplatine + docétaxel	NCT02572843
I	ORL	Nivolumab (anti-PD1)	Cisplatine ou cetuximab ou radiothérapie	NCT02764593
III	Poumon non à petites cellules	Nivolumab (anti-PD1)	Cisplatine + etoposide	NCT02768558
II	ORL	Pembrolizumab (anti-PD1)	Cisplatine + radiothérapie	NCT02296684
II	Mésothélium pleural malin	Pembrolizumab (anti-PD1)	Cisplatine + pemetrexed	NCT02784171
II	Col utérin	Pembrolizumab (anti-PD1)	Cisplatine + curithérapie	NCT02635360
I	Mésothélium pleural malin	Vaccinothérapie	Cisplatine + pemetrexed ± cyclophosphamide	NCT01675765

CD : cellules dendritiques ; NK : *natural killer* ; NCT : numéro d'enregistrement sur clinical trial.gov.

complexes de platine associée à une vaccinothérapie (TG4010). Les données positives de la phase II ont conduit à la poursuite de l'essai en phase III.

Conclusion

Le cisplatine, 50 ans après la découverte de son pouvoir cytotoxique, garde une place majeure dans l'oncologie médicale contemporaine. Ce médicament a révolutionné le traitement de nombreux types de cancers, en particulier du testicule et il continue à être la chimiothérapie la plus prescrite. Cet agent bien connu a pourtant un mode d'action encore non totalement élucidé. Ses différents mécanismes d'actions sont à l'origine de toxicités très importantes, notamment tardives, et de phénomènes de résistances. Malgré cette part d'ombre, les complexes du platine gardent une place de choix dans la pratique clinique courante.

L'intérêt pour ce « vieux » médicament indétrônable ne faiblit pas, et la recherche, qu'elle soit fondamentale, chimique, pharmacologique ou clinique ne fléchit pas. De nouveaux complexes de platine sont testés, à l'instar du satraplatine (forme orale de sel de platine) dont l'approbation par la FDA est en phase terminale. À cela s'ajoutent de nouvelles formulations du cisplatine qui permettent un meilleur ciblage tumoral, ainsi que de nouvelles combinaisons qui ont pour objectif d'augmenter le pouvoir cytotoxique ou de pallier les mécanismes de résistance. La route semble donc encore longue pour ce traitement qui fête son demi-siècle.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* 1965;205:698-9.
- [2] Rosenberg B, VanCamp L, Trosko JE, Mansour VH. Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents. *Nature* 1969;222:385-6.
- [3] Burchenal JH, Kalaher K, Dew K, Lokys L. Rationale for development of platinum analogs. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1493-8.
- [4] Winter C, Albers P. Testicular germ cell tumors: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:43-53. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2010.196>.
- [5] Wheate NJ, Walker S, Craig GE, Oun R. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. *Dalton Trans* 2010;39:8113-27. <http://dx.doi.org/10.1039/c0dt00292e>.
- [6] Dyson PJ, Sava G. Metal-based antitumor drugs in the post genomic era. *Dalton Trans* 2006;1929-33. <http://dx.doi.org/10.1039/b601840h>.
- [7] Harper BW, Krause-Heuer AM, Grant MP, Manohar M, Garbutcheon-Singh KB, Aldrich-Wright JR. Advances in platinum chemotherapeutics. *Chem Weinbergstr Ger* 2010;16:7064-77. <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201000148>.
- [8] Zalba S, Garrido MJ. Liposomes, a promising strategy for clinical application of platinum derivatives. *Expert Opin Drug Deliv* 2013;10:829-44. <http://dx.doi.org/10.1517/17425247.2013.778240>.
- [9] Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* 2014;740:364-78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>.
- [10] Bellon SF, Coleman JH, Lippard SJ. DNA unwinding produced by site-specific intrastand cross-links of the antitumor drug cis-diamminedichloroplatinum(II). *Biochemistry (Mosc)* 1991;30:8026-35.
- [11] Chaney SG, Sancar A. DNA repair: enzymatic mechanisms and relevance to drug response. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1346-60.
- [12] Furuta T, Ueda T, Aune G, Sarasin A, Kraemer KH, Pommier Y. Transcription-coupled nucleotide excision repair as a determinant of cisplatin sensitivity of human cells. *Cancer Res* 2002;62:4899-902.
- [13] Kunkel TA, Erie DA. DNA mismatch repair. *Annu Rev Biochem* 2005;74:681-710. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-biochem.74.082803.133243>.
- [14] Gonzalez VM, Fuertes MA, Alonso C, Perez JM. Is cisplatin-induced cell death always produced by apoptosis? *Mol Pharmacol* 2001;59:657-63.
- [15] Mandic A, Hansson J, Linder S, Shoshan MC. Cisplatin induces endoplasmic reticulum stress and nucleus-independent apoptotic signaling. *J Biol Chem* 2003;278:9100-6. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M210284200>.
- [16] Berndtsson M, Hägg M, Panaretakis T, Havelka AM, Shoshan MC, Linder S. Acute apoptosis by cisplatin requires induction of reactive oxygen species but is not associated with damage to nuclear DNA. *Int J Cancer* 2007;120:175-80. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.22132>.
- [17] Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J, Gelevert T, Alt F, Uges DR, et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet* 2000;355:1075-6.
- [18] Schellens JH, Ma J, Planting AS, van der Burg ME, van Meerten E, de Boer-Dennert M, et al. Relationship between the exposure to cisplatin, DNA-adduct formation in leucocytes and tumour response in patients with solid tumours. *Br J Cancer* 1996;73:1569-75.
- [19] Bajorin DF, Bosl GJ, Alcock NW, Niedzwiecki D, Gallina E, Shurgot B. Pharmacokinetics of cis-diamminedichloroplatinum(II) after administration in hypertonic saline. *Cancer Res* 1986;46:5969-72.
- [20] Ciarimboli G, Deuster D, Knief A, Sperling M, Holtkamp M, Edemir B, et al. Organic cation transporter 2 mediates cisplatin-induced ototoxicity and is a target for protective interventions. *Am J Pathol* 2010;176:1169-80. <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2010.090610>.
- [21] Liu JJ, Lu J, McKeage MJ. Membrane transporters as determinants of the pharmacology of platinum anticancer drugs. *Curr Cancer Drug Targets* 2012;12:962-86.
- [22] Sprowl JA, Ness RA, Sparreboom A. Polymorphic transporters and platinum pharmacodynamics. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013;28:19-27.
- [23] Reece PA, Stafford I, Abbott RL, Anderson C, Denham J, Freeman S, et al. Two- versus 24-hour infusion of cisplatin: pharmacokinetic considerations. *J Clin Oncol* 1989;7:270-5.
- [24] Reece PA, Stafford I, Russell J, Khan M, Gill PG. Creatinine clearance as a predictor of ultrafilterable platinum disposition in cancer patients treated with cisplatin: relationship between peak ultrafilterable platinum plasma levels and nephrotoxicity. *J Clin Oncol* 1987;5:304-9.
- [25] Vermorken JB, van der Vijgh WJ, Klein I, Gall HE, van Groenigen CJ, Hart GA, et al. Pharmacokinetics of free and total platinum species after rapid and prolonged infusions of cisplatin. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39:136-44.
- [26] Hardie EM, Page RL, Williams PL, Fischer WD. Effect of time of cisplatin administration on its toxicity and pharmacokinetics in dogs. *Am J Vet Res* 1991;52:1821-5.
- [27] Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant disease. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001;1:142-8. <http://dx.doi.org/10.1586/14737140.1.1.142>.
- [28] Los G, Mutsaers PH, Lenglet WJ, Baldew GS, McVie JG. Platinum distribution in intraperitoneal tumors after intraperitoneal cisplatin treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;25:389-94.
- [29] Ansaloni L, Cocolini F, Morosi L, Ballerini A, Ceresoli M, Grosso G, et al. Pharmacokinetics of concomitant cisplatin and paclitaxel administered by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to patients with peritoneal carcinomatosis from epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2015;112:306-12. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.602>.
- [30] Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa052985>.
- [31] Rabbani A, Hinerman RW, Schmalfuss IM, Amdur RJ, Morris CG, Peters KR, et al. Radiotherapy and concomitant intraarterial cisplatin (RADPLAT) for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 2007;30:283-6. <http://dx.doi.org/10.1097/01.coc.0000258118.38177.74>.
- [32] Kawase S, Okuda T, Ikeda M, Ishihara S, Itoh Y, Yanagawa S, et al. Intraarterial cisplatin/nedaplatin and intravenous 5-fluorouracil with concurrent radiation therapy for patients with high-risk uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;102:493-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.01.009>.
- [33] Chua TC, Robertson G, Liaw W, Farrell R, Yan TD, Morris DL. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:1637-45. <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-009-0667-4>.
- [34] Cocolini F, Campanati L, Catena F, Ceni V, Ceresoli M, Jimenez Cruz J, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer: a multicenter prospective observational study. *J Gynecol Oncol* 2015;26:54-61. <http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2015.26.1.54>.
- [35] Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061884>.
- [36] Dewit L. Combined treatment of radiation and cisdiamminedichloroplatinum (II): a review of experimental and clinical data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:403-26.
- [37] Nakamoto S, Mitsunashi N, Takahashi T, Sakurai H, Niibe H. An interaction of cisplatin

- and radiation in two rat yolk sac tumour cell lines with different radiosensitivities in vitro. *Int J Radiat Biol* 1996;70:747-53.
- [38] Senan S. The interaction of cisplatin and radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993;5:191-2.
- [39] Wilson GD, Bentzen SM, Harari PM. Biologic basis for combining drugs with radiation. *Semin Radiat Oncol* 2006;16:2-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semradonc.2005.08.001>.
- [40] Seiwert TY, Salama JK, Vokes EE. The concurrent chemoradiation paradigm – general principles. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:86-100. <http://dx.doi.org/10.1038/ncponc0714>.
- [41] Knox RJ, Friedlos F, Lydall DA, Roberts JJ. Mechanism of cytotoxicity of anticancer platinum drugs: evidence that cis-diamminedichloroplatinum(II) and cis-diammine-(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum(II) differ only in the kinetics of their interaction with DNA. *Cancer Res* 1986;46:1972-9.
- [42] Aabo K, Adams M, Adnith P, Alberts DS, Athanazziou A, Barley V, et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. *Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. Br J Cancer* 1998;78:1479-87.
- [43] Sternberg CN, Whelan P, Hetherington J, Paluchowska B, Slee PHTJ, Vekemans K, et al. Phase III trial of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs. prednisone alone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Oncology* 2005;68:2-9. <http://dx.doi.org/10.1159/000084201>.
- [44] Galluzzi L, Senovilla L, Vitale I, Michels J, Martins I, Kepp O, et al. Molecular mechanisms of cisplatin resistance. *Oncogene* 2012;31:1869-83. <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2011.384>.
- [45] Ishida S, Lee J, Thiele DJ, Herskowitz I. Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:14298-302. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.162491399>.
- [46] Holzer AK, Howell SB. The internalization and degradation of human copper transporter 1 following cisplatin exposure. *Cancer Res* 2006;66:10944-52. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1710>.
- [47] Ishida S, McCormick F, Smith-McCune K, Hanahan D. Enhancing tumor-specific uptake of the anticancer drug cisplatin with a copper chelator. *Cancer Cell* 2010;17:574-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2010.04.011>.
- [48] Safaei R, Holzer AK, Katano K, Samimi G, Howell SB. The role of copper transporters in the development of resistance to Pt drugs. *J Inorg Biochem* 2004;98:1607-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2004.05.006>.
- [49] Samimi G, Safaei R, Katano K, Holzer AK, Rochdi M, Tomioka M, et al. Increased expression of the copper efflux transporter ATP7A mediates resistance to cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin in ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res* 2004;10:4661-9. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0137>.
- [50] Nakayama K, Kanzaki A, Ogawa K, Miyazaki K, Neamati N, Takebayashi Y. Copper-transporting P-type adenosine triphosphatase (ATP7B) as a cisplatin based chemoresistance marker in ovarian carcinoma: comparative analysis with expression of MDR1, MRP1, MRP2, LRP and BCRP. *Int J Cancer* 2002;101:488-95. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.10608>.
- [51] Nakayama K, Kanzaki A, Terada K, Mutoh M, Ogawa K, Sugiyama T, et al. Prognostic value of the Cu-transporting ATPase in ovarian carcinoma patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2004;10:2804-11.
- [52] Aida T, Takebayashi Y, Shimizu T, Okamura C, Higashimoto M, Kanzaki A, et al. Expression of copper-transporting P-type adenosine triphosphatase (ATP7B) as a prognostic factor in human endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005;97:41-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.12.042>.
- [53] Kasahara K, Fujiwara Y, Nishio K, Ohmori T, Sugimoto Y, Komiya K, et al. Metallothionein content correlates with the sensitivity of human small cell lung cancer cell lines to cisplatin. *Cancer Res* 1991;51:3237-42.
- [54] Chen HHW, Kuo MT. Role of glutathione in the regulation of Cisplatin resistance in cancer chemotherapy. *Met-Based Drugs* 2010;2010. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/430939>.
- [55] Lewis AD, Hayes JD, Wolf CR. Glutathione and glutathione-dependent enzymes in ovarian adenocarcinoma cell lines derived from a patient before and after the onset of drug resistance: intrinsic differences and cell cycle effects. *Carcinogenesis* 1988;9:1283-7.
- [56] Olausson KA, Dunant A, Fourret P, Brambilla E, André F, Haddad V, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:983-91. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa060570>.
- [57] Gifford G, Paul J, Vasey PA, Kaye SB, Brown R. The acquisition of hMLH1 methylation in plasma DNA after chemotherapy predicts poor survival for ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004;10:4420-6. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-03-0732>.
- [58] Kamal NS, Soria J-C, Mendiboure J, Planchard D, Olausson KA, Rousseau V, et al. MutS homologue 2 and the long-term benefit of adjuvant chemotherapy in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:1206-15. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2204>.
- [59] Michaud WA, Nichols AC, Mroz EA, Faquin WC, Clark JR, Begum S, et al. Bcl-2 blocks cisplatin-induced apoptosis and predicts poor outcome following chemoradiation treatment in advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15:1645-54. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2581>.
- [60] Ryan BM, O'Donovan N, Duffy MJ. Survivin: a new target for anti-cancer therapy. *Cancer Treat Rev* 2009;35:553-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.05.003>.
- [61] Janson V, Johansson A, Grankvist K. Resistance to caspase-8 and -9 fragments in a malignant pleural mesothelioma cell line with acquired cisplatin-resistance. *Cell Death Dis* 2010;1:e78. <http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2010.54>.
- [62] Gadducci A, Cosio S, Muraca S, Genazzani AR. Molecular mechanisms of apoptosis and chemosensitivity to platinum and paclitaxel in ovarian cancer: biological data and clinical implications. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:390-6.
- [63] O'Connor PM, Jackman J, Bae I, Myers TG, Fan S, Mutoh M, et al. Characterization of the p53 tumor suppressor pathway in cell lines of the National Cancer Institute anticancer drug screen and correlations with the growth-inhibitory potency of 123 anticancer agents. *Cancer Res* 1997;57:4285-300.
- [64] Branch P, Masson M, Aquilina G, Bignami M, Karran P. Spontaneous development of drug resistance: mismatch repair and p53 defects in resistance to cisplatin in human tumor cells. *Oncogene* 2000;19:3138-45. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1203668>.
- [65] Hengstler JG, Pilch H, Schmidt M, Dahlenburg H, Sagemüller J, Schiffer I, et al. Metallothionein expression in ovarian cancer in relation to histopathological parameters and molecular markers of prognosis. *Int J Cancer* 2001;95:121-7.
- [66] Peng HQ, Hogg D, Malkin D, Bailey D, Gallie BL, Bulbul M, et al. Mutations of the p53 gene do not occur in testis cancer. *Cancer Res* 1993;53:3574-8.
- [67] de La Motte Rouge T, Galluzzi L, Olausson KA, Zermati Y, Tasdemir E, Robert I, et al. A novel epidermal growth factor receptor inhibitor promotes apoptosis in non-small cell lung cancer cells resistant to erlotinib. *Cancer Res* 2007;67:6253-62. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-0538>.
- [68] Sakai W, Swisher EM, Karlan BY, Agarwal MK, Higgins J, Friedman C, et al. Secondary mutations as a mechanism of cisplatin resistance in BRCA2-mutated cancers. *Nature* 2008;451:1116-20. <http://dx.doi.org/10.1038/nature06633>.
- [69] Tajeddine N, Galluzzi L, Kepp O, Hangen E, Morselli E, Senovilla L, et al. Hierarchical involvement of Bak, VDAC1 and Bax in cisplatin-induced cell death. *Oncogene* 2008;27:4221-32. <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2008.63>.
- [70] Han J-Y, Hong EK, Choi BG, Park JN, Kim KW, Kang JH, et al. Death receptor 5 and Bcl-2 protein expression as predictors of tumor response to gemcitabine and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Med Oncol* 2003;20:355-62. <http://dx.doi.org/10.1385/MO-20-4:355>.

- [71] Erovic BM, Pelzmann M, Grasl MC, Pammer J, Kornek G, Brannath W, et al. Mcl-1, vascular endothelial growth factor-R2, and 14-3-3sigma expression might predict primary response against radiotherapy and chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2005;11:8632-6. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1170>.
- [72] Williams J, Lucas PC, Griffith KA, Choi M, Fogoros S, Hu YY, et al. Expression of Bcl-xL in ovarian carcinoma is associated with chemoresistance and recurrent disease. *Gynecol Oncol* 2005;96:287-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.10.026>.
- [73] Yu H, Su J, Xu Y, Kang J, Li H, Zhang L, et al. p62/SQSTM1 involved in cisplatin resistance in human ovarian cancer cells by clearing ubiquitinated proteins. *Eur J Cancer* 2011;47:1585-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2011.01.019>.
- [74] Fijótek J, Wiatr E, Rowińska-Zakrzewska E, Giedronowicz D, Langfort R, Chabowski M, et al. p53 and HER2/neu expression in relation to chemotherapy response in patients with non-small cell lung cancer. *Int J Biol Markers* 2006;21:81-7.
- [75] Ren A, Yan G, You B, Sun J. Down-regulation of mammalian sterile 20-like kinase 1 by heat shock protein 70 mediates cisplatin resistance in prostate cancer cells. *Cancer Res* 2008;68:2266-74. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6248>.
- [76] Ruggiero A, Trombatore G, Triarico S, Arena R, Ferrara P, Scalzone M, et al. Platinum compounds in children with cancer: toxicity and clinical management. *Anticancer Drugs* 2013;24:1007-19. <http://dx.doi.org/10.1097/CAD.0b013e3283650bda>.
- [77] Eriksen JG, Steiniche T, Overgaard J, Danish Head and Neck Cancer study group (DAHANCA). The role of epidermal growth factor receptor and E-cadherin for the outcome of reduction in the overall treatment time of radiotherapy of supraglottic larynx squamous cell carcinoma. *Acta Oncol* 2005;44:50-8. <http://dx.doi.org/10.1080/02841860510007396>.
- [78] Alden ME, O'Reilly RC, Topham A, Lowry LD, Brodovsky H, Curran WJ. Elapsed radiation therapy treatment time as a predictor of survival in patients with advanced head and neck cancer who receive chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 1996;201:675-80. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.201.3.8939214>.
- [79] Cathomas R, De Santis M, Galsky MD. First-line treatment of metastatic disease: cisplatin-ineligible patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29:329-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2014.10.006> [x].
- [80] Ahn M-J, D'Cruz A, Vermorken JB, Chen J-P, Chitapanarux I, Dang HQT, et al. Clinical recommendations for defining platinum unsuitable head and neck cancer patient populations on chemoradiotherapy: a literature review. *Oral Oncol* 2016;53:10-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.11.019>.
- [81] Apps MG, Choi EHY, Wheate NJ. The state-of-play and future of platinum drugs. *Endocr Relat Cancer* 2015;22:R219-33. <http://dx.doi.org/10.1530/ERC-15-0237>.
- [82] Fridman WH. [History of immunotherapy. Paradigm change?]. *Bull Cancer (Paris)* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.01.013>.
- [83] de Biasi AR, Villena-Vargas J, Adusumilli PS. Cisplatin-induced antitumor immunomodulation: a review of preclinical and clinical evidence. *Clin Cancer Res* 2014;20:5384-91. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1298>.
- [84] Yan F, Pang J, Peng Y, Molina JR, Yang P, Liu S. Elevated cellular PD1/PD-L1 Expression confers acquired resistance to cisplatin in small cell lung cancer cells. *PLoS One* 2016;11:e0162925. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0162925>.
- [85] Reck M, Luft A, Szczesna A, Havel L, Kim S-W, Akerley W, et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.67.6601>.
- [86] Quoix E, Lena H, Losonczy G, Forget F, Chouaid C, Papai Z, et al. TG4010 immunotherapy and first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (TIME): results from the phase 2b part of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:212-23. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00483-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00483-0).



L'exérèse totale du mésocôlon pour adénocarcinome colique

Clotilde Debove^{1,2}, Jérémie H. Lefèvre^{1,2}, Yann Parc^{1,2}

Reçu le 14 octobre 2016
Accepté le 9 novembre 2016
Disponible sur internet le :
29 novembre 2016

1. Hôpital Saint-Antoine, service de chirurgie générale et digestive, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France
2. Pierre & Marie Curie, université Paris VI, faculté de médecine, Paris, France

Correspondance :

Jérémie Lefèvre, Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris, France.
jeremie.lefevre@aphp.fr

Mots clés

Exérèse totale du
mésocôlon
Adénocarcinome colique
Curage ganglionnaire

Résumé

À l'instar de l'exérèse totale du mésorectum dans les adénocarcinomes rectaux, l'exérèse totale du mésocôlon (ETMc) est en cours d'évaluation dans la prise en charge des cancers coliques. Cette méthode, réalisée en routine pour les colectomies gauches, permet une résection monobloc de la tumeur en emportant un mésocôlon de meilleure qualité et prélevant plus de ganglions. Pour les colectomies droites, certaines spécificités techniques la rendent moins répandue. La morbi-mortalité postopératoire de l'ETMc n'est pas supérieure à celle de l'exérèse classique. La voie coelioscopique offre des résultats comparables à la laparotomie. Sur le plan oncologique, seules deux études ont montré une amélioration de la survie sans récurrence pour les ETMc. Ainsi, si l'ETMc permet de réaliser un curage ganglionnaire extensif sans augmentation de la morbidité, les preuves d'un réel bénéfice de cette technique en termes de résultats carcinologiques à long terme restent limitées.

Keywords

Complete mesocolic
excision
Colon cancer
Lymph node resection

Summary

Mesocolic excision for colonic adenocarcinoma

On the same principle than total mesorectal excision in rectal cancer, the effect of complete mesocolic excision on short and long-term outcomes is actually evaluated for colonic adenocarcinoma. This method, usually performed for left colectomy, offers a surgical specimen of higher quality, with a larger number of lymph nodes harvested. For right colectomy, surgical specifications make it less common complete mesocolic excision and conventional surgery offer comparable outcomes, as regards to postoperative morbidity and mortality rates. No differences are identified between laparoscopic and open surgery. On oncologic outcomes, only two studies report a higher free-disease survival after complete mesocolic excision. Then, there is evidence that complete mesocolic excision offers a higher rate of specimen with extensive lymph node resection, without increased morbidity rate. However, there is limited evidence that it leads to improve long-term oncological outcomes.

Introduction

Dans la prise en charge curative des adénocarcinomes rectaux, l'exérèse totale du mésorectum a prouvé son efficacité et est devenue la technique chirurgicale de référence. Elle a permis une amélioration du contrôle local de la maladie et de la survie globale à 5 ans [1,2]. Cette technique chirurgicale standardisée permet d'assurer un curage ganglionnaire optimal en diminuant le risque de lésion des voies de dissémination tumorale et en améliorant la qualité des marges de résections. De façon similaire, Hohenberger a introduit le concept d'exérèse totale du mésocôlon (ETMc) dans le traitement chirurgical des cancers du côlon en décrivant une méthode d'exérèse tumorale préservant les voies d'essaimage tumoral lors de la dissection (vaisseaux, lymphatiques, ganglions). À l'heure actuelle, la qualité de l'ETMc a-t-elle un impact démontré sur la morbidité postopératoire et sur le plan carcinologique ?

Techniques et principes de l'exérèse totale du mésocôlon

L'ETMc a pour principe de libérer le côlon et son méso en respectant les plans embryologiques, en liant l'artère à son origine et la veine à sa terminaison et en effectuant une résection monobloc de la pièce opératoire, quelle que soit la voie d'abord (laparotomie ou coelioscopie). L'ETMc gauche est la technique de référence utilisée par les chirurgiens viscéraux : section de la veine mésentérique inférieure à sa terminaison au bord inférieur du pancréas, réalisation d'un décollement colo-épiploïque gauche et ouverture du fascia de Toldt gauche permettant d'abaisser complètement l'angle colique gauche, section de l'artère mésentérique inférieure à 1 cm de son origine aortique pour préserver les plexus hypogastriques supérieurs après repérage de l'uretère gauche, recoupe des vaisseaux coliques supérieurs gauches pour permettre une descente du côlon facile et la réalisation d'une anastomose sans tension. Pour la réalisation d'une colectomie droite avec ETMc, certaines étapes de la dissection nécessitent d'être approfondies : la libération du fascia de Toldt droit doit être menée jusqu'à exposition de la face antérieure du bloc duodéno-pancréatique et celle de la racine du mésentère jusqu'à visualisation du 3^e duodénum. Sur le plan vasculaire, la dissection est menée sur le bord antérieur et droit de la veine mésentérique supérieure permettant d'identifier et de lier à leur origine les vaisseaux iléo-cæco-appendiculaires, coliques supérieurs droits et coliques médians. Ce temps opératoire est rendu difficile par le risque de plaie vasculaire (vaisseaux mésentériques supérieurs, tronc gastro-colique d'Henlé). Pour les tumeurs coliques transverses, une ETMc n'est réalisable qu'en effectuant, selon la localisation tumorale, une colectomie droite ou gauche élargie au transverse ou une colectomie subtotal. La colectomie transverse segmentaire avec curage ganglionnaire le long du pédicule colique

médian n'est donc pas une option carcinologiquement satisfaisante au vu du concept d'ETMc.

En 2008, West et al. ont montré que la qualité de l'exérèse du mésocôlon avait un impact sur la survie [3] en analysant la survie de 399 malades selon l'aspect macroscopique du mésocôlon de leur pièce de colectomie (intact, presque complet ou exposition de la musculature colique). Une exérèse intacte assurait un gain de survie globale à 5 ans d'environ 15 % ($p = 0,02$, population globale) et de 25 % pour les patients avec une tumeur de stade III ($p = 0,006$). En réponse à ces constatations, le concept d'ETMc a été proposé en 2008 par Hohenberger. Dans les publications princeps [4,5], il a montré que l'ETMc permettait d'augmenter le nombre de ganglions prélevés, sans majorer la morbidité (20 % de complications, 3 % de fistule anastomotique) et la mortalité (3 %) des interventions. Après un suivi médian de 103 mois, le taux de récurrence locale à 5 ans dans la cohorte était de 5 % à 5 ans et la survie globale de 85 à 5 ans. Malgré ces résultats, la généralisation de cette technique reste sujette à controverse car si le bénéfice carcinologique semble clair, des interrogations persistent sur l'abord laparoscopique et les résultats en termes de morbidité.

Revue de la littérature et résultats de l'ETMc

Pour cette mise au point, nous avons choisi d'utiliser les séries les plus récentes, incluant plus de 100 malades. Il s'agit d'études prospectives et rétrospectives. Aucune étude randomisée ne compare chirurgie standard et ETMc.

Morbi-mortalité postopératoire

La morbidité postopératoire de l'ETMc varie de 14 à 20 % toutes colectomies confondues, et de 5 à 38 % pour les colectomies droites (tableau 1). Peu d'études comparent la morbidité globale postopératoire selon la technique chirurgicale utilisée et les taux de complications entre colectomie standard (12 à 20 %) et ETMc (11 à 23 %) sont proches [6]. En particulier, dans une série, le taux de fistule anastomotique n'est pas significativement différent : 5 % après chirurgie standard vs. 4 % après ETMc [6]. Par ailleurs, une étude [7] a montré un taux plus élevé de plaie d'organe de voisinage notamment la veine mésentérique supérieure dans les colectomies droites.

La mortalité de l'ETMc est basse, variant de 0 à 5 % pour toutes les colectomies et de 0 à 2 % pour les colectomies droites. Aucune étude publiée ne rapporte d'augmentation de la mortalité postopératoire après ETMc [7].

Anatomopathologie

L'ETMc par laparotomie permet de prélever, en moyenne, 29 ganglions pour les colectomies droites et 26 pour les colectomies gauches. Ce chiffre est légèrement inférieur pour la voie d'abord coelioscopique avec 24 ganglions prélevés pour les colectomies droites et 21 pour les colectomies gauches [8].

TABLEAU I

Taux de morbi-mortalité et exérèse ganglionnaire après exérèse totale du mésocôlon

Auteurs	Année	<i>n</i>	Toutes colectomies				Colectomies droites			
			Morbidité	Mortalité	Fistule anastomotique	Nombre de ganglions	Morbidité	Mortalité	Fistule anastomotique	Nombre de ganglions
Laparotomie										
Hohenberger et al. [5]	2009	1438	283 (20 %)	45 (3 %)	38 (3 %)	32 (2-169)	-	-	-	-
Pramateftakis et al. [10]	2010	115	-	-	-	-	16 (14 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	-
Storli et al. [9]	2013	123	-	6 (5 %)	14 (11 %)	-	-	-	-	-
Cho et al. [14]	2014	568	-	-	-	-	50 (9 %)	2 (0,2 %)	-	35 ± 17
Siani et al. [15]	2014	159	-	-	-	-	60 (38 %)	3 (2 %)	-	-
Coelioscopie										
Storli et al. [9]	2013	128	-	-	7 (5 %)	-	-	-	-	-
Takamasa et al. [16]	2014	300	43 (14 %)	0 (0 %)	4 (1 %)	22 ± 6	22 (15 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	24 ± 7
Shin et al. [17]	2014	168	30 (18 %)	0 (0 %)	10 (6 %)	28 ± 14	-	-	-	-
Cho et al. [14]	2014	205	-	-	-	-	17 (8 %)	0 (0 %)	-	29 ± 15
Siani et al. [15]	2014	115	-	-	-	-	26 (23 %)	2 (2 %)	0 (0 %)	-
Kang et al. [18]	2014	128	-	-	-	-	6 (5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	28 (3-8)
Liang et al. [19]	2015	244	-	-	-	-	39 (16 %)	0 (0 %)	4 (2 %)	34 ± 8

Par rapport à la chirurgie standard, l'ETMc avec ligature à l'origine des vaisseaux du territoire de drainage permet l'exérèse de plus de tissus. Ceci est associé à une plus grande distance entre la tumeur et la ligature vasculaire (131 vs. 90 mm, $p = 0,0001$) ; à une plus grande longueur de côlon (314 vs. 205 mm, $p = 0,0001$) et d'iléon réséquée (83 vs. 63 mm, $p = 0,003$) ; à une plus grande surface de mésoréséquée (20 vs. 12 mm², $p = 0,0001$) et un plus grand nombre de ganglions prélevés (30 vs. 18, $p = 0,0001$) [4].

Résultats carcinologiques

Les données de survie diffèrent d'une étude à l'autre (tableau II). Certaines retrouvent une différence significative en faveur de l'ETMc en termes de survie globale (88 % vs. 79 %, $p = 0,003$) ou de survie sans récurrence (82 % vs. 74 %, $p = 0,026$ ou 85 % vs. 73 %, $p = 0,001$) [7,9]. D'autres présentent des chiffres en faveur de l'ETMc, sans mettre en évidence de différence significative [10].

De la même façon, les données concernant le taux de récurrence locale diffèrent : Galizia et al. retrouvent une augmentation de ce risque après chirurgie standard (21 % vs. 0 %, $p = 0,034$) alors que Storli et al. n'en retrouvent pas (3 % vs. 1 %). Le taux de

récurrence métastatique ne semble pas être différent entre les deux techniques.

Exérèse totale du mésocôlon et voie d'abord

Cinq études ont comparé la voie d'abord ouverte et la coelioscopie pour l'ETMc [9,11-14]. Seules deux d'entre elles rapportent un taux de conversion en laparotomie de 2 et 6 %. Aucune ne met en évidence de différence significative en termes de mortalité, morbidité postopératoire et fistule anastomotique.

Sur le plan histologique, aucune série n'a montré d'influence de la voie d'abord chirurgicale sur la longueur de tube digestif réséqué ou le nombre de ganglions prélevés pour les colectomies droites et gauches. Cependant pour les colectomies transverses, le nombre moyen de ganglions analysés était moins important par coelioscopie que par laparotomie ($p = 0,04$) [12]. Sur le plan oncologique, le taux de récurrence locale (4,6 % en laparotomie vs. 3,9 % en coelioscopie ; 5,9 vs. 2,4 % et 4,9 vs. 3,9 %) et le taux de récurrence métastatique (14,1 vs. 9,4 % ; 16,4 vs. 10,2 % et 7,3 vs. 9,4 %) n'étaient pas différents. Deux études [11,14] rapportent un taux de survie à 5 ans meilleur après ETMc droit par coelioscopie : 90 vs. 78 % ($p = 0,0039$) et 90 vs. 82 % ($p = 0,023$ [14]), tandis qu'une troisième ne

TABLEAU II
Taux de survie et de récurrence locale après exérèse totale du mésocolon

Auteurs	Année	<i>n</i>	Suivi (mois)	Toutes colectomies			Colectomies droites		
				Récidive locale	Survie globale	Survie sans récidive	Récidive locale	Survie globale	Survie sans récidive
Laparotomie									
Hohenberger et al. [5]	2009	1438	103	5 %	–	–	–	–	–
Pramateftakis et al. [10]	2010	115	60	–	–	–	–	73 %	–
Storli et al. [9]	2013	123	36	5 %	–	–	–	80 %	75 %
Cho et al. [14]	2014	568	62	–	–	–	5 %	84 %	83 %
Coelioscopie									
Storli et al. [9]	2013	128	36	4 %	88 %	49 %	–	–	–
Shin et al. [17]	2014	168	57	4 %	90 %	88 %	–	–	–
Cho et al. [14]	2014	205	60	–	–	–	4 %	90 %	83 %
Siani et al. [15]	2014	115	60	–	–	–	–	78 %	70 %
Kang et al. [18]	2014	128	25	0 %	–	–	0 %	–	–
Liang et al. [19]	2015	244	97	–	–	–	16 %	–	–

retrouve pas de différence significative (à 3 ans, 88 vs. 80 % [9]). Ces études ne montrent pas de différence pour les taux de survie sans récurrence à 5 ans.

Conclusion

La technique d'ETMc permet de réaliser l'exérèse d'un cancer colique avec ligature des vaisseaux à leur origine et, ainsi, de réaliser un curage ganglionnaire extensif en emportant un mésocolon complet. Ces modifications sont particulièrement valables pour la prise en charge des cancers coliques droits puisqu'elle nécessite une dissection fine des vaisseaux mésentériques supérieurs. L'impact de cette technique chirurgicale sur le pronostic carcinologique à long terme reste débattu. Seules 2 études de faible niveau de preuve ont

montré un gain sur la survie sans récurrence. De nouvelles séries prospectives, incluant un grand nombre de patients, restent nécessaires pour faire de l'ETMc une technique chirurgicale de référence.

En pratique, dans notre équipe, nous effectuons des ETMc systématiques pour les tumeurs coliques gauches. Pour les tumeurs coliques droites, l'ETMc est notre technique préférentielle. Cependant, compte tenu de la surmorbidity pouvant être induite par le curage extensif, cette méthode n'est pas réalisée chez les patients âgés et polypathologiques.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1(8496):1479–82.
- [2] Quirke P. Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol* 2003;4(11):695–702.
- [3] West NP, Morris EJ, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ, Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol* 2008;9(9):857–65.
- [4] West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010;28(2):272–8.
- [5] Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009;11(4):354–64 [discussion 364–355].

- [6] Galizia G, Lieto E, De Vita F, et al. Is complete mesocolic excision with central vascular ligation safe and effective in the surgical treatment of right-sided colon cancers? A prospective study. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29(1):89-97.
- [7] Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, et al. Short-term outcomes after complete mesocolic excision compared with "conventional" colonic cancer surgery. *Br J Surg* 2016;103(5):581-9.
- [8] Gouvas N, Agalianos C, Papaparaskeva K, Perrakis A, Hohenberger W, Xynos E. Surgery along the embryological planes for colon cancer: a systematic review of complete mesocolic excision. *Int J Colorectal Dis* 2016;31(9):1577-94.
- [9] Storli KE, Sondenaa K, Furnes B, Eide GE. Outcome after introduction of complete mesocolic excision for colon cancer is similar for open and laparoscopic surgical treatments. *Dig Surg* 2013;30(4-6):317-27.
- [10] Pramateftakis MG. Optimizing colonic cancer surgery: high ligation and complete mesocolic excision during right hemicolectomy. *Tech Coloproctol* 2010;14(Suppl. 1):S49-51.
- [11] Bae SU, Saklani AP, Lim DR, et al. Laparoscopic-assisted versus open complete mesocolic excision and central vascular ligation for right-sided colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21(7):2288-94.
- [12] Gouvas N, Pechlivanides G, Zervakis N, Kafousi M, Xynos E. Complete mesocolic excision in colon cancer surgery: a comparison between open and laparoscopic approach. *Colorectal Dis* 2012;14(11):1357-64.
- [13] Munkedal DL, West NP, Iversen LH, Hagemann-Madsen R, Quirke P, Laurberg S. Implementation of complete mesocolic excision at a university hospital in Denmark: an audit of consecutive, prospectively collected colon cancer specimens. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(11):1494-501.
- [14] Cho MS, Baek SJ, Hur H, Soh Min B, Baik SH, Kyu Kim N. Modified complete mesocolic excision with central vascular ligation for the treatment of right-sided colon cancer: long-term outcomes and prognostic factors. *Ann Surg* 2015;261(4):708-15.
- [15] Siani LM, Pulica C. Stage I-IIIC right colonic cancer treated with complete mesocolic excision and central vascular ligation: quality of surgical specimen and long term oncologic outcome according to the plane of surgery. *Minerva Chir* 2014;69(4):199-208.
- [16] Takemasa I, Uemura M, Nishimura J, et al. Feasibility of single-site laparoscopic colectomy with complete mesocolic excision for colon cancer: a prospective case-control comparison. *Surg Endosc* 2014;28(4):1110-8.
- [17] Shin JW, Amar AH, Kim SH, et al. Complete mesocolic excision with D3 lymph node dissection in laparoscopic colectomy for stages II and III colon cancer: long-term oncologic outcomes in 168 patients. *Tech Coloproctol* 2014;18(9):795-803.
- [18] Kang J, Kim IK, Kang SI, Sohn SK, Lee KY. Laparoscopic right hemicolectomy with complete mesocolic excision. *Surg Endosc* 2014; 28(9):2747-51.
- [19] Liang JT, Lai HS, Huang J, Sun CT. Long-term oncologic results of laparoscopic D3 lymphadenectomy with complete mesocolic excision for right-sided colon cancer with clinically positive lymph nodes. *Surg Endosc* 2015;29(8):2394-401.



Actualités thérapeutiques dans le lymphome de Hodgkin

Cédric Rossi^{1,2}, René-Olivier Casasnovas^{1,3}

Reçu le 28 septembre 2016
Accepté le 9 novembre 2016
Disponible sur internet le :
12 janvier 2017

1. CHU le Bocage, hématologie clinique, 14, rue Paul-Gaffarel, 21000 Dijon, France
2. Inserm umr1037, Cancer Research Center of Toulouse, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31100 Toulouse, France
3. Inserm UMR866, faculté de médecine, 7, boulevard Jeanne-d'Arc, BP 27877, 21078 Dijon cedex, France

Correspondance :

Cédric Rossi, CHU le Bocage, 14, rue Paul-Gaffarel, 21000 Dijon, France.
cedric.rossi66@gmail.com

Mots clés

Lymphome de Hodgkin
TEP
Inhibiteurs checkpoint
immunitaire
Brentuximab vedotin

Résumé

Le lymphome de Hodgkin (LH) classique est une hémopathie maligne curable dans 80 % des formes avancées et 90 % des formes localisées. Des progrès thérapeutiques sont encore possibles grâce à l'amélioration de la balance bénéfice/risque des traitements de 1^{re} ligne et l'identification précoce des patients à haut risque d'échec nécessitant un traitement spécifique. La TEP au 18-FDG, a acquis une place de choix dans le bilan d'extension et l'évaluation de la réponse au traitement. La valeur pronostique de la TEP précoce a permis de développer des stratégies thérapeutiques optimisant tant dans les formes localisées que disséminées, l'équilibre entre efficacité et toxicité des traitements, permettant notamment une modulation de l'intensité de la chimiothérapie dans les formes disséminées ou l'omission de la radiothérapie dans certaines formes localisées. Les traitements de rattrapage en cas d'échec du traitement de première ligne se sont enrichis de l'apport de nouvelles drogues (brentuximab vedotin [BV], inhibiteur de PD1). Bien que leur place reste à définir dans les stratégies de rattrapage, de nombreuses preuves d'efficacité ont été rapportées dans plusieurs situations cliniques où l'efficacité des traitements conventionnels était jusqu'à présent insuffisante : les patients réfractaires en première ligne, les rechutes post-auto-greffe/post-allo de greffe. Dans cette revue d'actualités, seront abordées successivement les stratégies thérapeutiques de première ligne guidées par la TEP, puis l'apport des nouvelles molécules ciblant le micro-environnement tumoral (anti-PD1) ou directement la cellule de Reed Sternberg (BV).

Keywords

Hodgkin Lymphoma
PET-CT
Immunological checkpoint
inhibitor
Brentuximab vedotin

Summary

New therapy outlooks in Hodgkin lymphoma

Classical Hodgkin lymphoma (HL) is a curable disease in 80% of advanced and 90% of localized stages. An improvement of the HL curability is still possible with the emergence of first-line therapy with a better balance between efficacy and toxicity and early identification patients with

high risk of failure requiring specific treatment. 18FDG PET-CT gained a major role in the baseline staging and response assessment to HL treatment. The prognostic value of early PET-CT allowed to develop PET-CT guided therapies able to optimize the balance between efficacy and toxicity including the modulation of the chemotherapy intensity or the omission of radiotherapy for some localized diseases. New drugs emerged in the treatment of relapse or refractory HL (brentuximab vedotine [BV], immunological checkpoint inhibitor anti-PD1). Although their place in the strategies of salvage therapy is still debated several trials have reported relevant efficacy in some unmet medical need: refractory patients or relapses after auto/allograft. This review addresses the questions of PET-CT-based therapeutic strategies in first-line and the impact of new drugs targeting the micro-environment (anti-PD1) or the Hodgkin Reed Sternberg cells (BV).

Introduction

Le lymphome de Hodgkin (LH) classique est une hémopathie de bon pronostic, dont 80 % des formes avancées et 90 % des formes localisées guérissent. Cependant, la question des effets secondaires à long terme de la chimiothérapie reste toujours d'actualité avec en particulier les cancers secondaires et les troubles de la fertilité. Aussi, le but de nombreux essais est de tester des stratégies thérapeutiques garantissant un taux de guérison identique aux protocoles standards tout en diminuant ces effets secondaires à long terme. L'utilisation de la TEP (tomographe par émission de positons-tomodensitométrie au 18 FDG couplée au scanner) est au cœur de ces nouvelles stratégies thérapeutiques que ce soit dans les formes localisées ou avancées. La TEP précoce permet ainsi d'identifier plus aisément les patients réfractaires au traitement de première ligne. En situation de progression ou de rechute l'efficacité des traitements reste perfectible. Pour ces patients, dont la prise en charge ne permet d'espérer qu'environ 60 % de succès à long terme [1], de nouveaux agents thérapeutiques sont disponibles tels que l'anticorps conjugué anti-CD30 (brentuximab vedotin) et les inhibiteurs de PD1.

Dans ce contexte, l'objectif de cette revue est de décrire les stratégies de première ligne de traitement guidées par TEP dans le LH classique et d'aborder la place des nouvelles molécules.

Les nouvelles stratégies de traitement de première ligne des LH

La TEP dans le LH

Examen clé dans le bilan d'extension du LH, la TEP est plus sensible que le scanner pour la détection de localisations ganglionnaires ou extraganglionnaires, et permet de modifier le stade dans 10-20 % des cas [2,3] (figure 1). Ainsi, 15-20 % des patients sont « upstagés » aboutissant à une modification de la stratégie thérapeutique dans 5-15 % des cas [4]. La valeur diagnostique prédictive négative (VPN) de la TEP est estimée entre 80 % et 90 % tandis que sa valeur prédictive positive est estimée entre 50 et 55 %. Grâce à cette VPN élevée, et une sensibilité supérieure à celle de la ponction biopsie osseuse (PBO), un consensus s'est dégagé en 2014 pour s'affranchir de la PBO dans le bilan d'extension du LH [5].

La TEP permet aussi de monitorer la qualité de la réponse tout au long de la prise en charge thérapeutique. Dès 2006, la réponse TEP précoce a été identifiée comme le facteur pronostique le plus puissant pour prédire l'évolution des patients atteints de LH [6] qu'ils aient un stade localisé ou avancé [5]. Ainsi, la valeur pronostique de la TEP réalisée après 2 cycles de chimiothérapie écrase celle de l'IPS dans les formes avancées [6,7]. Les critères d'interprétation consensuels de la TEP intérimaire reposent sur l'échelle de Deauville basée sur la comparaison de la fixation de la masse résiduelle la plus hypermétabolique à la fixation physiologique du médiastin et du foie [8].

Place de la TEP dans la prise en charge du LH localisé ?

Schémas thérapeutiques validés dans « l'ère préTEP »

Les données des résultats thérapeutiques à long terme des LH localisés avant l'ère de la TEP ont été présentées récemment lors de l'EHA 2016 par le Dr Brockelmann.

Plus de 1000 patients ($n = 1370$) présentant une forme localisée sans critères défavorables, ont été randomisés dans l'essai HD10 entre 2 ou 4 cycles d'ABVD suivi d'une radiothérapie de type IF-RT délivrant 20 ou 30 Grays. La non-infériorité du bras 2 ABVD + IFRT 20 Gy initialement publiée en 2010 [9], a été confirmée avec un suivi médian de 106 mois, la SSP et la SG à 10 ans étant de 87,2 % et 94,1 % respectivement. Sur la base des critères EORTC/LYSA, qui diffèrent peu des critères allemands mais identifient une population favorable pouvant inclure des patients un peu plus grave (M/T jusqu'à 0,45, jusqu'à 4 aires ganglionnaires atteinte) (figure 1) sont traités par 3 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie IFRT 30 Gy [10].

L'actualisation de l'essai HD11 ayant inclus 1385 patients avec un LH localisé et des critères défavorables [11] confirme que 4 cycles d'ABVD suivi d'une radiothérapie IFRT de 30 grays donnent un contrôle de la maladie équivalent à 4 cycles de BEACOPP standard suivi de radiothérapie 20 ou 30 Gy avec une toxicité immédiate moindre. La SSP et la SG à 10 ans sont de 83,3 % et 90,0 % respectivement. Par contre, ABVD + IFRT 20 Gy est inférieur en termes de SSP à ABVD + IFRT 30 Gy.

L'association ABVD et radiothérapie champ localisé est donc considérée comme la stratégie de référence dont la modulation

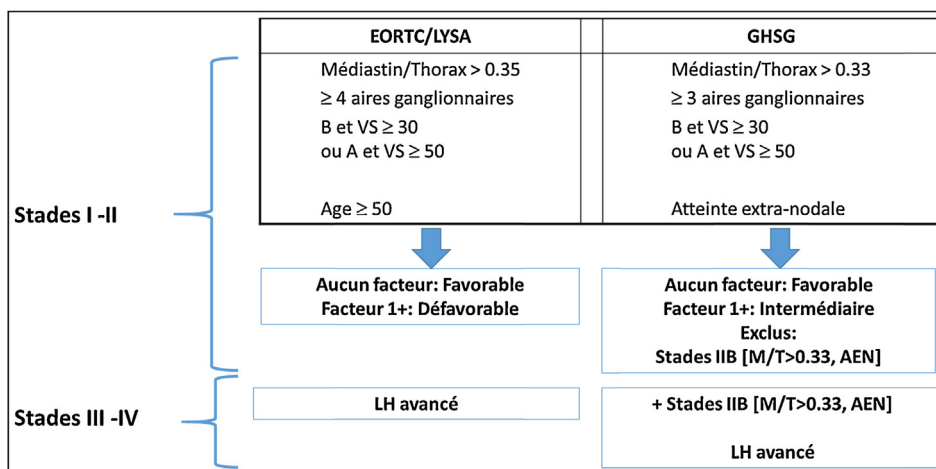


FIGURE 1

Stadification des LH de stade avancé et localisé (M/T = médiastin/thorax, AEN = atteinte extra-nodale)

de la dose de radiothérapie et du nombre de cycles d'ABVD sur la base des critères de stratification (EORTC/LYSA ou GHSG) permet de diminuer la toxicité tout en préservant le contrôle tumoral. Pour aller plus loin dans la désescalade thérapeutique de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur l'évaluation précoce de la réponse métabolique évaluée par la TEP ont été testées ces dernières années. Les paragraphes suivants vont s'attacher à rapporter ces stratégies et les positionner dans la pratique quotidienne.

Peut-on surseoir à la radiothérapie chez les patients répondeurs précoces à la TEP ?

Le risque de toxicité à long terme liée à la radiothérapie, a amené à questionner l'utilité de l'irradiation combinée à la chimiothérapie dans les LH localisés dont le pronostic est très bon. Une réponse métabolique précoce pourrait permettre d'identifier une population de patients à faible risque de rechute pour laquelle se passer de la radiothérapie serait possible. Plusieurs essais récents tentent de répondre à cette question. Dans l'essai RAPID [12], 602 patients IA-IIA sans masse volumineuse ont reçu 3 cycles d'ABVD, dont 571 ont été évalués par TEP. Les patients ayant une TEP négative ($n = 426$, 74,6 %) étaient randomisés entre une irradiation IF-RT 30 Gy et une surveillance tandis que les patients avec une TEP positive recevaient 1 cycle d'ABVD supplémentaire suivi d'une irradiation IF-RT 30 Gy. Parmi les patients TEP3 négatifs, 20 ont rechuté dans le bras sans radiothérapie contre seulement 8 dans le bras radiothérapie. Malgré cet excès relatif de rechute dans le bras chimiothérapie exclusive, avec un suivi médian de 60 mois, la PFS à 3 ans était de 94,6 % (IC95 % 91,5-97,7 %) dans le bras radiothérapie vs. 90,8 % (IC95 % 86,9-94,8 %) dans le bras sans radiothérapie, l'objectif de non-infériorité entre les 2 bras étant atteint (différence de 7 % de PFS attendue entre les 2 bras pour

déclarer l'absence de non-infériorité). L'autre étude randomisée [13] ayant tenté de répondre à la même question a été menée conjointement par l'EORTC, le LYSA et le FIL ($n = 1\,950$ patients). Cet essai comparait un bras standard ABVD suivi de radiothérapie de type IN-RT 30 Gy à un bras expérimental guidé par la TEP. Les patients avec une TEP2 négative recevaient 2 ou 4 cycles supplémentaires d'ABVD selon qu'ils étaient favorables ou défavorables, sans radiothérapie. Avec un suivi médian de 12 mois au moment de l'analyse intermédiaire, l'essai a été interrompu compte tenu d'un nombre de rechutes supérieur dans la stratégie sans radiothérapie (16/258 [6,2 %] vs 7/251 [2,3 %]). Cependant, lors de l'analyse finale avec un suivi de 45 mois, alors que dans le groupe de patients favorables la différence de PFS à 5 ans atteint 12 % entre les patients irradiés (99 %) et ceux non irradiés (87 % ; HR = 15,8), pour les patients du groupe défavorables la différence de PFS n'est que de 3 % (92 % vs 89 % ; HR = 1,5) en faveur de l'irradiation. Une méta-analyse [14] publiée récemment montre qu'avec le recul actuel encore modéré de ces études, il y a une supériorité de la stratégie combinée chimio-radiothérapie au niveau du contrôle tumoral (SSP) : HR = 2,38 (IC95 % 1,38 ; 3,50).

In fine, la combinaison chimio-radiothérapie donne un meilleur contrôle de la maladie même si la grande majorité des patients peuvent guérir avec une chimiothérapie exclusive. Nous manquons de recul pour évaluer de manière pertinente les risques de toxicité tardive des patients TEP intermédiaire négatifs traités soit par chimiothérapie exclusive soit par combinaison chimio-radiothérapie. Toutefois, l'on peut s'interroger sur l'intérêt d'irradier tous les patients avec les risques de toxicité tardive inhérents à cette technique alors qu'une minorité d'entre eux (environ 5 %) en bénéficient. La difficulté reste que ce petit groupe de patient pas facilement identifiable au diagnostic mais sur la base des résultats de l'essai H10 ne peut concerner que les

patients ayant une maladie défavorable. Ainsi pour ce groupe défavorable ayant un PET2 négatif, un traitement par 6 cycles d'ABVD paraît une option thérapeutique parfaitement acceptable même si des données additionnelles sont requises notamment sur le devenir des patients ayant une maladie volumineuse au diagnostic (*bulk*) pour valider cette option.

Peut-on améliorer le pronostic des patients non répondeurs à la TEP précoce ?

L'essai H10 [15] a randomisé les patients ayant une TEP positive (critères IHP) après 2 cycles d'ABVD entre une stratégie tenant compte du résultat de la TEP dans laquelle les patients étaient traités par 2 cycles de BEAesc suivis d'une radiothérapie de type INRT (30 Gy), et une stratégie non adaptée à la réponse à 2 cycles, les patients poursuivant 1 ou 2 cycles d'ABVD selon les facteurs favorables ou défavorables initiaux suivi d'une radiothérapie (INRT 30 Gy). Quatorze pour cent et 25 % des patients avaient une TEP2 positive selon qu'ils avaient des facteurs favorables ou défavorables au diagnostic. Les patients du bras BEAesc avaient une SSP statistiquement meilleure (SSP à 5 ans : 91 % vs 77 %) que ceux ayant poursuivi les cycles d'ABVD (HR = 0,42 ; IC95 % 0,23-0,74 ; $p = 0,002$). Le taux de progression, était de 18,8 % dans le bras ABVD, comparé à 7,7 % dans le bras BEAesc. L'impact bénéfique de cette stratégie semblait se confirmer en SG bien que non statistiquement significative (HR = 0,45 ; IC95 % 0,19-1,07 ; $p = 0,062$).

Ces résultats, suggèrent ainsi que le traitement des patients avec un LH localisé doit bénéficier d'une stratégie thérapeutique TEP guidée et qu'en cas de TEP précoce positive (selon IHP ou score de Deauville 3-5), l'escalade thérapeutique par BEAesc améliore le contrôle tumoral au prix d'un excès de toxicité immédiat acceptable.

Au total, la TEP2 permet de guider la thérapeutique et nous paraît devoir être implémentée dans la pratique quotidienne, même si le recul est insuffisant pour juger de l'impact sur la toxicité à long terme des stratégies de désescalade (omission de la radiothérapie) pour les patients TEP2 négatifs et d'escalade (BEAesc) pour les patients TEP2 positifs.

Formes avancées

Contrairement aux formes localisées où il existe toujours une place pour la radiothérapie, le traitement des formes avancées repose sur la chimiothérapie exclusive.

Quel schéma de chimiothérapie utiliser ?

L'ABVD est devenu depuis sa description par Bonadonna et al. en 1975 [16] le schéma de référence le plus universellement utilisé dans le traitement des lymphomes d'Hodgkin avancés : 6 à 8 cures d'ABVD permettent d'espérer une survie sans progression (SSP) à 5 ans de 68 à 75 % selon les études [17,18]. Le taux d'échec avec l'ABVD étant d'environ 30 %, de multiples schémas alternatifs ont été proposés et testés mais seul le BEACOPP développé par le groupe allemand (GHSG) apparaît être une alternative crédible à l'ABVD. Il est basé sur la combinaison de

7 drogues, et décliné en une forme dite standard (BEAs) et une forme dite escaladée (BEAesc) où les doses de cyclophosphamide, étoposide et doxorubicine sont respectivement multipliées par 1,9, 2, et 1,4. L'essai HD9 a montré la supériorité de 8 cycles BEAesc en termes de survie sans échec (FFTF) et survie globale (SG) comparé à 8 cycles de COPP/ABVD ou de BEAs [18]. Les réponses sont durables avec une FFTF à 10 ans de respectivement 82 %, 70 % et 64 % pour le BEAesc, BEAs, et COPP/ABVD ($p < 0,0001$) et un gain en SG qui persiste à 10 ans (86 %, 80 %, et 75 % respectivement ; $p = 0,005$).

La toxicité du BEAesc

La toxicité de 8 cycles de BEAesc est importante à la fois immédiate (98 % de leucopénie, 22 % d'infection, 70 % de thrombopénie 66 % d'anémie de grade 3 et 4) (HD9), et tardive associée à une infertilité quasi systématique problématique chez les femmes jeunes, mais aussi à un excès de leucémie aiguë myéloblastique et de myélodysplasie secondaire (3,2 %). De plus, plusieurs études ont montré un taux de second cancers plus élevé chez les patients traités par 6 ou 8 BEAs ou BEAesc comparé à ceux traités par ABVD [19,18].

Les données de fertilité ont été largement explorées pour les patients ayant été traités par BEAesc. En ce qui concerne les hommes, le groupe allemand GHSG a colligé les données de 202 patients [20]. Le taux d'azoospermie après 8 BEAesc était de 87 % comparé à 57 % chez ceux traités par 2 cures de COPP/ABVD. Le taux d'aménorrhée des patientes est corrélé à leur âge à la date du début de la chimiothérapie et au type de chimiothérapie utilisée. Le risque d'aménorrhée est largement accru pour les patientes traitées par 6 ou 8 BEAesc comparé à celles traitées par 4 ABVD ou 2 BEAesc plus 2 ABVD. Ainsi dans l'essai HD15 (6 à 8 BEAesc), le risque d'aménorrhée à 4 ans après la fin de la chimiothérapie était de 25 % à l'âge de 25 ans et de 50 % à l'âge de 30 ans [21].

Le BEAesc est-il supérieur à l'ABVD ?

Trois études ont comparé l'ABVD à une chimiothérapie incluant au moins 4 cycles de BEAesc d'induction [19,22,23]. Les résultats concordant de ces 3 études indiquent que si le BEAesc permet un meilleur contrôle de la maladie et donc une meilleure PFS, il n'améliore pas la survie globale comparé à l'ABVD, l'excès d'échec après ABVD étant probablement compensé par une bonne efficacité des traitements de rattrapage après ABVD [1]. Ces 3 essais montrent également que la toxicité hématologique du BEAesc est très significativement supérieure à celle de l'ABVD avec notamment plus de neutropénies de grade 3-4, d'infections sévères même s'il n'a pas été observé plus de décès toxique pour les patients traités par BEAesc.

Au total, le BEAesc permet d'augmenter les chances d'un meilleur contrôle de la maladie au prix d'un excès de toxicité sans amélioration de la survie globale comparé à l'ABVD.

Cet excès de toxicité a conduit à tester des schémas diminuant l'exposition au BEAesc. La diminution de l'intensité du

traitement après les 4 premiers cycles de BEAesc ne semble pas impacter de manière significative le contrôle tumoral. Ainsi 4 cycles de BEAesc suivis de 4 cycles de BEAs donnent des SSP et SG similaires à 8 cycles de BEAesc, mais ne diminuent que modérément la toxicité hématologique sans différence sur le risque de décès toxique [24].

À l'inverse 6 cycles de BEAesc sont supérieurs en termes de survie sans échec à 5 ans (90,8 % vs. 84,9 %, $p < 0,001$) et de survie globale à 5 ans (96,2 % vs. 91,8 % respectivement, $p < 0,001$) à 8 cycles de BEAesc, le gain observé étant lié à un moins grand nombre de décès toxique et de tumeur secondaire [25]. Six cycles de BEAesc donnent ainsi les meilleurs taux de SSP et SG jamais publiés dans le LH de forme avancée. De fait BEAesc et ABVD sont devenus des « standards internationaux » de traitement du LH avancé selon que l'on favorise le contrôle tumoral ou la balance efficacité/toxicité. Bien qu'en pratique courante le choix entre ces deux régimes de chimiothérapie puisse se faire individuellement selon que l'on privilégie le contrôle de la maladie ou la diminution du risque de toxicité en fonction des facteurs de risque liés au lymphome, de l'âge et du sexe du patient, il n'existe pas actuellement de paramètre disponible au diagnostic du lymphome susceptible d'orienter simplement le choix du traitement.

Peut-on identifier les patients requérant du BEAesc ?

L'IPS, les caractéristiques biologiques des cellules tumorales ou de leur micro-environnement, les profils de cytokine circulant au diagnostic ne permettent pas de discriminer individuellement les patients les plus susceptibles de relever d'un traitement plus intensif tel que le BEAesc. À l'inverse, comme dans les formes localisées, l'imagerie fonctionnelle permet d'étudier individuellement la chimiosensibilité du traitement de première ligne et ceci dès 2 cycles [6] et de développer des stratégies adaptées au risque. Deux types d'approche ont été investigués et sont résumés dans le [tableau I](#).

La première dite « d'escalade » propose de renforcer le traitement pour les patients mauvais répondeurs après 2 cycles d'ABVD en introduisant le BEAesc. Un essai de phase II italien a montré que le groupe de patients ayant une TEP2 positive après d'ABVD recevant 4 cycles de BEAesc suivis de 4 cycles de BEAs a une probabilité de survie sans échec à 2 ans de 62 % [26]. Ce groupe de patients représente 14 % des 154 patients traités dans cet essai. Si ce résultat semble un peu meilleur comparé à une série historique où les patients TEP2+ après ABVD poursuivent l'ABVD, il paraît insuffisant au regard du suivi médian dans cet essai encore très court. L'essai de phase II du SWOG S0816, adopte la même stratégie d'escalade pour les patients avec une TEP2 positive [27] après ABVD, mais avec 6 cycles de BEAesc, les patients TEP2 négatifs étant traités par ABVD. Avec une médiane de suivi de 39,7 mois, 18 % avaient une TEP2 positive parmi les 336 patients inclus. Dans ce groupe avec une TEP2 positif recevant du BEAesc la SSP à 2 ans restait

significativement inférieure (64 %) comparée à celle des patients TEP2 négatifs (82 %), mais supérieure aux données historiques de patients poursuivant l'ABVD [28]. Ces résultats sont en accord avec ceux de l'essai britannique RATHL [29] dans lequel la SSP à 3 ans était de 85,7 % pour les patients TEP2 négatifs traités par ABVD et 67,5 % pour ceux TEP2 positifs traités par BEAs ou esc.

La seconde approche teste la désescalade thérapeutique pour les patients bons répondeurs métaboliques après 2 cycles de BEAesc (Essais AHL2011 du LYSA, HD18 du GHSG). Cette approche apparaît plus séduisante dans la mesure où elle est basée sur la VPN de la TEP à 2 cycles sensiblement meilleure que sa valeur prédictive positive, permettant de minimiser le risque de sous-traiter de manière inadéquate certains patients. L'essai AHL2011, a comparé un bras standard dans lequel les patients reçoivent 6 cycles de BEAesc avec une TEP à 2 cycles non décisionnelle, à un bras expérimental où les patients TEP2 négatifs reçoivent 4 cycles d'ABVD, les patients TEP2+ poursuivant leur traitement avec 4 cycles de BEAesc additionnels. Dans les 2 bras, la TEP à 4 cycles est décisionnelle, les patients étant considérés en échec si la TEP n'est pas négative. L'objectif était de montrer que le bras expérimental guidé par la TEP n'est pas inférieur en termes de SSP à 5 ans au bras standard comportant 6 cycles de BEAesc. Au total, 87 % des patients avaient une TEP négative après les 2 premiers BEAesc (87 % dans le bras expérimental et 88 % dans le bras standard). Lors de l'analyse intérimaire (ASH 2015) dont le suivi médian était de 16,3 mois, la SSP à 2 ans était équivalente entre les 2 bras (91,6 % vs 88,3 %, $p = 0,79$). L'analyse pronostique des paramètres influençant la SSP montre que seuls les résultats des TEP2 et TEP4 restent significatifs en analyse multivariée. Ainsi, l'on identifie 3 groupes pronostiques dont la SSP à 2 ans est la suivante : 95 % (TEP2-, TEP4-), 78 % (TEP2+, TEP4-) et 47 % (TEP4+). En termes de toxicité, les résultats montrent un taux de SAE significativement inférieur dans le bras expérimental (72 % vs. 41 %, $p < 0,00001$).

Dans l'essai HD18, le GHSG a choisi pour sa part de limiter le nombre de cycles de BEAesc à 4 pour les patients TEP2 négatifs (ClinTrials.gov NCT00515554) et a testé l'adjonction du rituximab au BEAesc en cas de TEP2 positive. Dans cette partie TEP positive de l'essai, 440 patients étaient randomisés entre BEAesc ou R-BEAesc [30]. La SSP à 3 ans n'était pas différente dans les 2 bras (90 %). Les données sur le groupe de patients TEP2 négatifs n'ont pas encore été présentées.

Au total, faut-il plutôt débiter par de l'ABVD ou du BEAesc dans une stratégie TEP guidée. Bien qu'il soit difficile de faire des comparaisons directes entre études, les résultats de la stratégie débutant par du BEAesc (AHL2011) paraissent augmenter la SSP de 10 % (73 % à 2 ans) des patients TEP2 positifs par rapport à la stratégie d'escalade (SWOG S0816 et RATHL) avec une SSP à 3 ans aux alentours de 65 %. De même pour les patients TEP2 négatifs le taux de PFS à 2 ans est particulièrement élevé

TABLEAU I
Principaux essais testant les stratégies TEP-guidées dans le LH avancé

Études	Chimiothérapie	n	Type stratégie TEP guidée	% de TEP précoces négatives	Contrôle de la maladie	Survie globale
AHL 2011 (phase III) Casasnovas et al., ASH 2015 Abstract 577	2 BEACOPP esc puis :- bras expérimental : désescalade si TEP neg ou BEACOPPesc si TEP pos- bras standard 4 BEACOPPesc	782	Désescalade (TEP neg = Deauville 0,1 ou 2)	87	SSP 2 ans : 91,6 % (bras standard) versus 88,3 % (bras exp) SSP 2ans si TEP neg : 93 % SSP 2 ans si TEP pos : 73 %	SG à 2 ans : 98 % vs 99 %
RATHL (phase III) Johnson et al., NEJM 2016	2 ABVD puis : - si TEP pos : 4 BEACOPP s ou 3 BEACOPPesc puis selon TEP3 - si TEP neg : 4 ABVD ou 4 AVD	1214	Escalade (TEP neg = Deauville 0/1/2/3)	83,70	SSP à 3 ans si TEP2 pos : 67,5 % SSP à 3 ans si TEP2 neg : 85,7 % (ABVD)/ 84,4 % (AVD)	SG à 3 ans si TEP pos : 87,8 % SG à 3 ans si TEP neg : 97 2 % (ABVD)/ 97,6 % (AVD)
SWOG S0816 (phase II) Press et al., JCO 2016	2 ABVD puis : - si TEP pos : 6 BEACOPP esc - si TEP neg : 4 ABVD	336	Escalade (TEP neg = Deauville 0/1/2/3)	82	SSP à 2 ans si TEP pos : 64 % SSP à 2 ans si TEP neg : 82 %	SG à 2 ans : 98 % (cohorte entière) pas de différence selon TEP
Phase II Gallamini et al., BJH 2011	2 ABVD puis : - si TEP pos : 4 BEACOPP esc puis BEACOPPs - si TEP neg : 4 ABVD puis IFRT	154	Escalade (TEP neg = Deauville 0/1/2/3)	86	Survie sans échec à 2 ans si TEP pos : 62 % Survie sans échec à 2 ans si TEP pos : 95 %	SG à 2 ans : 98 % (cohorte entière)

(93 %) et environ 10 % au-dessus des résultats observés dans les essais débutant par ABVD.

Les nouvelles molécules dans le traitement du LH ?

Deux types de cibles

La cellule tumorale

Les cellules tumorales expriment l'antigène CD30, un membre de la superfamille du TNF. Le CD30 est un récepteur membranaire impliqué dans l'activation constitutive de la voie NF-KB [31] exprimé sur toutes les cellules tumorales de LH. Par conséquent, le ciblage thérapeutique de CD30 paraît pertinent. Des anticorps « nus » anti-CD30 ont été développés mais sont peu efficaces à la différence de l'anticorps anti-CD30 couplé à la monométhyl auristatine E qui agit sur les microtubules (brentuximab vedotin : BV). Après liaison au CD30, le BV est internalisé dans un lysosome. Grâce à l'action des enzymes lysosomales sur le linker, la toxine MMAE est relarguée et peut exercer son action anti-micro-tubulaire entraînant la mort cellulaire. Cette « chimiothérapie ciblée via le CD30 » a aussi une activité de type immunothérapie par le relargage d'exosome recouverts de CD30 qui permettraient le recrutement de cellules immunitaires effectrices [32].

Le micro-environnement tumoral

Une autre approche est de cibler les cellules du micro-environnement tumoral et en particulier les check points immunitaires. Parmi les mécanismes de régulation de la réponse cellulaire T, il a été décrit des récepteurs de surface inhibiteurs comme PD1 (*programmed cell death 1* ou PDCD1 ou CD279), LAG3, CTLA4, Tim-3 ou CD160.

PD1 est un membre de la famille des B7 récepteurs qui est engagé par deux ligands, PD-L1 et PD-L2 aussi nommé CD274 et PDCD1LG2 respectivement [33]. Ainsi, cet axe récepteur-ligand est une voie importante d'épuisement cellulaire T, état de dysfonctionnement de la réponse immune décrite dans les cancers et les infections chroniques et caractérisée par une corrélation entre l'expression tumorale de PD-L1 ou PD-L2 et la présence de cellules T PD1+. Dans le LH, qui est un modèle de cancer où le micro-environnement joue un rôle prédominant [34], l'altération du nombre de copies du gène *9p24.1* au sein des cellules de Reed-Sternberg, est associée à la surexpression de PDL1 ou PDL2 à leur surface et a un impact pronostique [35]. Ainsi sur 97 biopsies analysées, l'équipe de M. Shipp a retrouvé une corrélation inverse entre la SSP et le niveau d'expression génétique ou protéique de PDL1. Le blocage de l'interaction de PD-1 avec ses ligands pourrait permettre de réactiver la réponse immunitaire antitumorale des cellules T [36].

Quelle place pour ces nouvelles molécules dans les stratégies de traitement de rattrapage

Depuis 2012, de nombreux essais ont inclus ces nouvelles molécules et testé leur efficacité et leur profil de tolérance

principalement chez des patients en rechute. Nous décrivons ici les différentes situations cliniques dans lesquelles ces nouvelles molécules ont été testées et leur apport thérapeutique.

En situation d'échec de la chimiothérapie de rattrapage Monothérapie par le BV

En 2010, une phase I a testé le BV en monothérapie chez 45 patients réfractaires ou en rechute et montré que les doses de 1,2 mg/kg, 1,8 mg/kg et 2,7 mg/kg délivrées toutes les 3 semaines donnaient le plus de réponse complète (pour les 3 paliers cumulés : 35 % de RC, soit 9/26) [37]. La dose finalement retenue en monothérapie a été de 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines.

Une série reprenant 240 patients traités dans le cadre de l'ATU [38] a montré en situation de « vie réelle » que, 59 % avaient rechuté après autogreffe. En médiane la meilleure réponse était obtenue à 4 cycles avec une durée médiane de réponse de 8,4 mois. Parmi les 60 % de patients qui avaient une réponse objective, 34 % étaient en RC. Avec un suivi médian de 16,1 mois, la SSP médiane était globalement de 6,8 mois, mais de 18,8 mois pour les 57 patients bénéficiant d'une greffe de consolidation (29 autogreffés, 28 allogreffés) après BV. Trente de ces patients n'avaient jamais été autogreffés antérieurement en raison d'une maladie réfractaire suggérant que le BV permette de réaliser un pont vers la greffe dans une stratégie curative chez bon nombre de patients réfractaires aux chimiothérapies conventionnelles.

Combinaisons incluant le BV

Plusieurs essais testent des combinaisons incluant le BV pour améliorer l'efficacité des traitements de rattrapage. Trois types d'association au BV sont actuellement évalués : avec une polychimiothérapie, des inhibiteurs de checkpoint immunitaires, ou des thérapies ciblées (tableau II).

Éviter la chimiothérapie de rattrapage

Une étude récente [39] a testé une stratégie séquentielle incluant 45 patients, en 1^{re} rechute. Deux cycles de BV étaient d'abord administrés. En cas de réponse complète métabolique (Deauville 1-2), les patients recevaient une autogreffe. En cas de réponse incomplète, les patients étaient traités par ICE à des doses intensifiées et si la réponse complète métabolique était obtenue, ces patients étaient autogreffés. Vingt-six pour cent des patients évitaient la chimiothérapie de rattrapage et 69 % de ceux ayant reçu 2 cycles d'ICE ont été autogreffés. Au total, la SSE était de 80 % à 20 mois.

Rechute post-autogreffe BV

Dans un essai de phase 2 incluant 102 patients présentant une rechute de LH après autogreffe, Younes et al. [40] ont montré un taux global de réponse de 75 % dont 34 % de réponse complète. La médiane de SG était de 40,5 mois. Quarante-sept pour cent des 34 patients en RC après BV n'avaient toujours pas progressé

après un suivi médian de 53 mois [41]. Une méta-analyse récente [42] a colligé les données de 17 études (812 patients) sur la réponse au BV comparé aux données historiques chez les LH R/R post-autogreffe. Ainsi, le taux de RC était de 33 % après BV contre 11 % après chimiothérapie ($p < 0,0001$). L'intérêt de l'allogreffe chez les répondeurs au BV dans cette situation de rechute post-autogreffe a été montré dans une série rétrospective française incluant 24 patients [43].

Inhibiteurs des checkpoints immunitaires

L'approche thérapeutique ciblant les checkpoints immunitaires paraît particulièrement pertinente dans le LH (tableau III). Une étude de phase I [44] a testé le nivolumab chez des patients des LH en rechute ou réfractaires ($n = 23$ pts) dont, 78 % avaient déjà reçu une autogreffe et 78 % un traitement par BV. Une réponse objective a été rapportée dans 87 % des cas dont 17 % de réponse complète. La survie sans progression (SSP) à 24 semaines était de 86 %. Le profil de toxicité était acceptable avec 78 % d'effets secondaires de tous grades et seulement 22 % de grade 3 ou plus. L'étude phase II [45] a inclus 80 patients ayant un LH classique en échec après autogreffe et BV. Le nivolumab était administré à la dose de 3 mg/kg toutes les 2 semaines. Le taux de réponse globale dans cette population multitraitee (nombre médian de lignes de traitement : 4)

était de 66 % ($n = 53$), dont 8,8 % ($n = 7$) de réponse complète et 57,5 % ($n = 46$) de réponse partielle. La médiane de temps pour obtenir la réponse était de 2,1 mois (1,6–5,7) et la médiane de durée de réponse était de 7,8 mois (6,6–NA). Avec un suivi médian de 8,9 mois (1,9–11,7), la médiane de survie sans progression était de 10 mois (8,1–NA). Six mois après le début du traitement, 98,7 % (91–100) des patients étaient vivants. Sur les 80 patients traités, 51 sont toujours en cours de traitement et 29 ont arrêté le nivolumab. Les causes de ces arrêts sont : la progression ($n = 13$), la toxicité du traitement ($n = 4$), l'allogreffe programmée ($n = 6$), les patients perdus de vue ($n = 6$). 25 % d'effets indésirables de grade 3–4 ont été reliés au traitement avec 3 % ayant conduit à la suspension du traitement.

Tous les patients évaluable (45/80) avaient des anomalies du gène de *PD-L1(9p24)* incluant 58 % de gain de copies, 27 % d'amplification et 16 % de polysomie. Le niveau d'expression génique était corrélé au niveau d'expression protéique. Enfin, il a aussi été mis en évidence une corrélation entre le score PDL1-H élevé sur les cellules Pax5 positives (HRS) et la qualité de la réponse tumorale obtenue.

Grâce à cette efficacité spectaculaire en monothérapie (3 mg/kg toutes les 2 semaines), le nivolumab a obtenu l'autorisation

TABLEAU II

Résumé des principales études testant l'anticorps conjugué anti-CD30

	Nombre de patients	phase	dose BV	ORR %
BV + ICP				
BV + ipilimumab (anti-CTLA4)	13	I	1,8mg/kg	67 %
BV + nivolumab (anti-PD1)	ClinicalTrials.gov identifiant : NCT02581631, checkmate 436 ClinicalTrials.gov identifiant : NCT02572167	I/II	1,8mg/kg	
BV + nivolumab + ipilimumab	ClinicalTrials.gov identifiant : NCT01896999	I	1,8mg/kg	
BV + autre thérapie ciblée				
BV + everolimus	ClinicalTrials.gov identifiant : NCT02254239	I		
BV + ibrutinib	ClinicalTrials.gov identifiant : NCT02744612	II		
BV + chimiothérapie				
BV + bendamustine	ClinicalTrials.gov identifiant : NCT01874054	I/II	1,8mg/kg	
BV + ICE (LYSA)	ClinicalTrials.gov identifiant : NCT02686346	I	0,8 à 1,8 mg/kg	
BV + GVD (Michallet et al., haematologica 2015)	11 (avant greffe)	rétrospective	1,8mg/kg à J8	73 % de RC
BV + DHAP puis autogreffe (BRAVE) en 2nd ligne	ClinicalTrials.gov identifiant : NCT02280993	II		

TABLEAU III

Résumé des principales études testant les anticorps anti-PD1 dans le LH

	Patients	% patients déjà autogreffés	Réponse globale	RC	SSP
Inhibiteur des checkpoints immunitaires					
Nivolumab phase I (Ansell et al., NEJM, 2015)	23	78	87	17	À 2 ans : 86 %
Nivolumab phase II (Younes et al., Lancet Oncology, 2016)	80	100	66	8.80	SSP médiane : 8,9 mois
Pembrolizumab phase Ib KEYNOTE-013 (Armand et al., JCO, 2016)	31	71	65	16	À 2 ans : 69 %
Pembrolizumab phase II (Moskowitz et al., EHA, 2016)	180		73	30	
Brentuximab vedotin (BV)					
Essai pivotale SG035-0003 phase II (Younes, JCO, 2012)	102	100	75	34	
BV puis augICE phase II (Moskowitz, Lancet, 2015)	46	0			Survie sans événement à 20 mois : 80 %
Étude rétrospective BV en rechute (Perrot et al., Haematologica, 2016)	240	59	60.40	34	SSP médiane : 6,8 mois

de mise sur le marché aux États-Unis dans l'indication de HL R/R en échec du BV.

Une autre molécule anti-PD1 (pembrolizumab) s'est montrée efficace dans une cohorte de 31 patients (étude KEYNOTE-013 de phase 1b) présentant un LH en rechute ou réfractaire après autogreffe et en échec après BV. Avec un suivi médian de 17,6 mois, il était retrouvé 16 % de rémission complète et 45 % de réponse partielle. La tolérance était globalement bonne, mais il a été décrit une toxicité de grade 3 récurrente à type de douleur et épanchement articulaire. Les résultats de la phase II ont été présentés à l'EHA 2016. Trois cohortes comprenant 60 patients chacune ont été analysées : des patients en rechute post-autogreffe ayant reçu du BV ; des patients en rechute post-autogreffe n'ayant pas reçu de BV après l'autogreffe ; des patients inéligibles pour une autogreffe.

Le pembrolizumab était administré à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines. Les taux de réponse étaient supérieurs à 73 % dans les 3 cohortes, avec environ 30 % de réponse complète. Le traitement était bien toléré avec seulement 4 % d'effets indésirables de grade 3-4 (1 colite de grade 3 et 1 réaction lors de la perfusion), 2 pneumonies de grade 2 et 5 cas d'hypothyroïdie. Un essai de phase III, comparant pembrolizumab et BV (KEYNOTE-204) est en cours dans les LH R/R.

Rechutes post-allogreffe

Dans ce sous-groupe de patients rares, BV et anti-PD1 peuvent permettre d'obtenir un contrôle tumoral. Parmi les 37 patients en rechute post-allogreffe traités par BV dans l'étude de Perrot al. [38], 46 % étaient en RC après BV. Cependant, tous ces patients n'avaient pas bénéficié de BV avant allogreffe. Ce résultat n'est probablement pas transposable aux patients

actuellement dans cette situation qui auront reçu du BV pré-allogreffe. C. Herbaux a rapporté, au congrès de la SFH2016, 20 patients en rechute post-allogreffe traités par nivolumab (3 mg/kg) toutes les 2 semaines. Sur 15 patients évaluable, 73 % ($n = 11/15$) sont toujours en réponse tumorale. À noter que 6 patients ont développé une GVHD aiguë post-nivolumab. Un suivi à plus long terme est nécessaire pour juger de la place des anti-PD1 dans cette indication.

Maintenance post-autogreffe

L'étude AETHERA [46] a comparé chez 329 patients à haut risque de rechute post-greffe (réfractaires à la 1^{re} ligne, rechute < 12-mois post 1^{re} ligne ou rechutes au-delà de 12 mois mais extranodale) 16 cycles de BV de maintenance post-autogreffe (1,8 mg/kg toutes les 3 semaines) à un placebo. La SSP était augmentée de 20 % (65 % vs 45 %) dans le bras BV mais la SG était de 80 % dans les 2 bras. De plus, il était recensé plus de neuropathie (56 % vs 16 %) et plus de neutropénie (35 % vs 12 %) dans le bras BV. Là encore, cette indication de BV qui a obtenu une AMM européenne repose sur une étude dont aucun patient n'avait reçu de BV préautogreffe. Ces patients seront désormais plus rares, nombre de patients recevant du BV pour obtenir la réponse prégreffe, et il n'est pas certain que le bénéfice du BV post-greffe chez des patients prétraités par du BV soit aussi important que dans l'étude AETHERA sans parler d'un potentiel surcroît de toxicité notamment neurologique. Enfin, ce traitement de maintenance par BV vient concurrencer les stratégies de double autogreffe préconisées dans les rechutes à haut risque [39] sans qu'il y ait d'étude permettant de faire un choix entre ces deux alternatives.

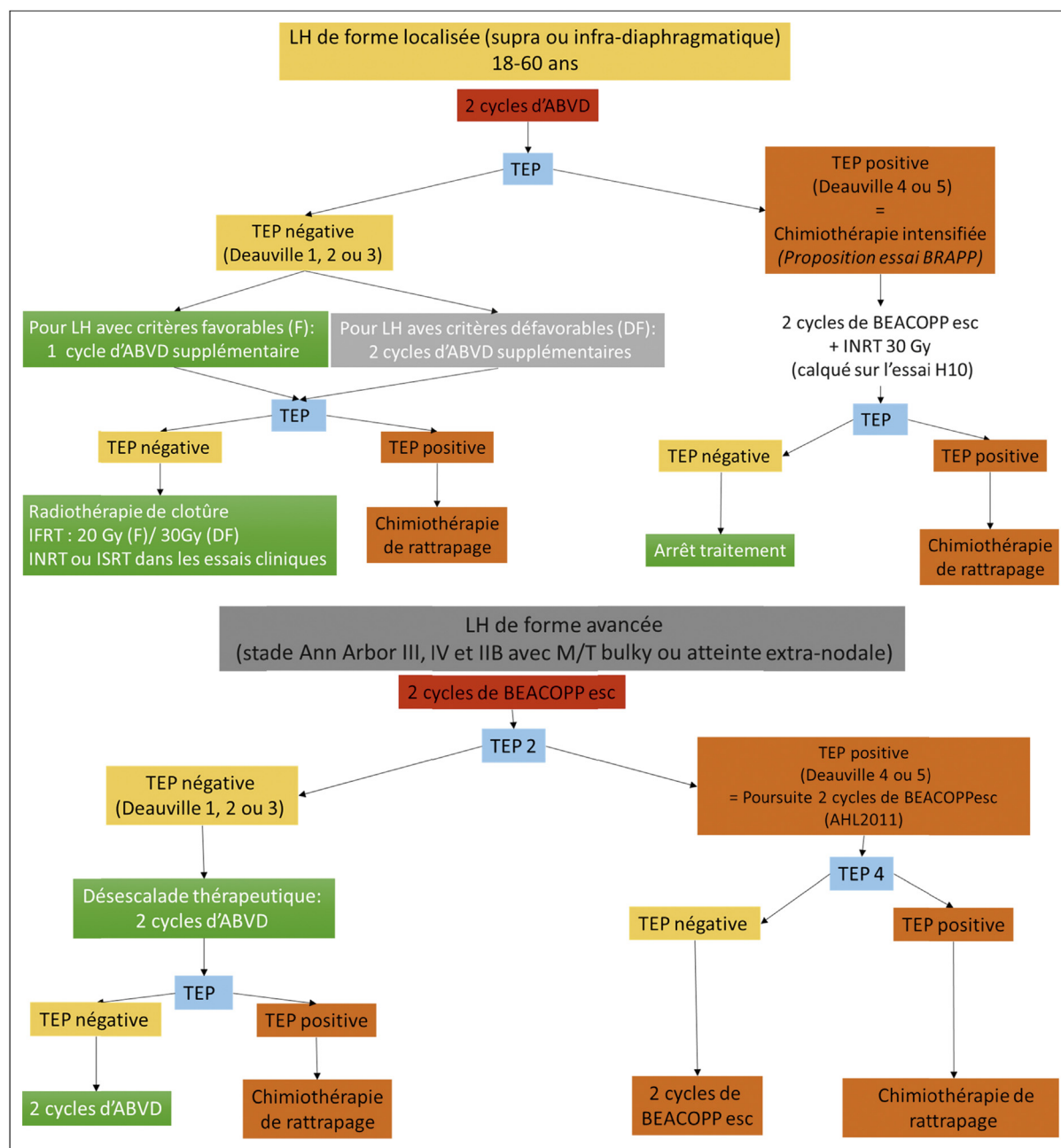


FIGURE 2

Proposition d'algorithmes pour les patients présentant un LH de forme localisée (en haut) et avancée (en bas) en 1^{re} ligne de traitement

En 1^{re} ligne

LH de forme localisée

Une étude pilote [47] a montré l'efficacité de la combinaison AVD + BV chez 30 patients présentant un LH localisé avec des critères défavorables : le pourcentage de TEP négative (Deauville, 1-3) était de 90 % et 93 % après 2 et 4 cycles d'AVD-BV

respectivement. Avec un suivi médian de 18,8 mois, la SSP à 1 an était de 93,3 %.

AVD-BV est actuellement testé dans une étude de phase II randomisée BREACH (NCT02292979) qui cible les patients ayant un LH localisé avec au moins un critère défavorable selon les critères EORTC/LYSA. Les patients sont randomisés entre 4 cycles

d'ABVD et 4 cycles d'ABV associée au BV, suivi dans les 2 bras d'une irradiation de type INRT délivrant 30 Gy. Le critère de jugement principal est le pourcentage de patients ayant une TEP précoce négative (score de Deauville 1-3).

Dans les LH de forme localisée à haut risque en raison d'une TEP positive après 2 cycles d'ABVD une stratégie d'escalade thérapeutique comportant 2 cycles BEACOPP puis radiothérapie de type IFRT (30 Gy + *boost* de 6 Gy) suivi de 8 cycles de BV est testée dans un essai de phase II (BRAPP [NCT02298283]). L'objectif est d'améliorer la TTF à 2 ans de 15 % comparé aux 70 % obtenus sans BV sur la base des résultats de l'essai H10.

LH de forme avancée

L'étude ECHELON1 a randomisé dans des LH de stade III et IV 6 cycles d'ABVD et 6 cycles d'AVD-BV. Les résultats de cet essai sont en attente.

L'association nivolumab-AVD est testée chez les LH de forme avancée (III, IV et IIB avec B symptômes ou atteinte extranodale ou *bulky*). Cette cohorte représente la cohorte D de l'étude Checkmate 205 (NCT02181738).

Sujets âgés

Pour limiter la toxicité de la chimiothérapie chez les sujets de plus de 60 ans, des stratégies sont développées combinant anti-PD1 et BV : un essai de phase II (NCT02758717) vient de débiter

testant l'association nivolumab et BV chez des patients de tout stade Ann Arbor.

Conclusion

De nouvelles stratégies thérapeutiques de 1re ligne guidées par la TEP permettent d'optimiser la balance entre le contrôle tumoral et les effets secondaires à court et long terme. Bien que toutes les données ne soient pas encore matures avec un recul parfois encore limité, l'on peut proposer des algorithmes de traitement basés sur le risque évalué par la TEP (*figure 2*). Parallèlement à l'imagerie fonctionnelle qui a également une place en situation de rechute, de nouvelles molécules (BV et anti-PD1 en particulier) permettent d'espérer améliorer le contrôle de la maladie dans ces situations d'échec et de guérir un plus grand nombre de patients. Toutefois, la place optimale de ces molécules seules ou en association dans les stratégies de traitement de rechute reste à définir.

Déclaration de liens d'intérêts : Dr Rossi : Roche : subvention recherche, Takeda : consultant.

Dr Casasnovas: Roche : consultant, subvention recherche, Takeda : consultant, Gilead : consultant, subvention recherche, BMS : consultant, Abbvie : consultant.

Références

- [1] Morschhauser F, Brice P, Fermé C, Diviné M, Salles G, Bouabdallah R, et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5980-7.
- [2] Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Althoefer C, Finke J, et al. 2-(fluorine-18) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. A bicenter trial. *Cancer* 2001;91(5):889-99.
- [3] Naumann R, Beuthien-Baumann B, Reiss A, Schulze J, Hänel A, Bredow J, et al. Substantial impact of FDG PET imaging on the therapy decision in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 2004;90(3):620-5.
- [4] Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006;91(4):482-9.
- [5] Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on malignant lymphomas imaging working group. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3048-58.
- [6] Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Orthod* 2007;25(24):3746-52 [Internet, cited 2012 Aug 7].
- [7] Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, Hutchings M, Kostakoglu L, Gregianin M, et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med* 2013;54(5):683-90.
- [8] Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the first international workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;50(8):1257-60 [Internet, cited 2012 Aug 10].
- [9] Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363(7):640-52.
- [10] Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357(19):1916-27.
- [11] Eich HT, Diehl V, Götting H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin study group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4199-206.
- [12] Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(17):1598-607 [Internet, cited 2015 Apr 25].
- [13] Raemaekers JMM, André MPE, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(12):1188-94.
- [14] Sickinger M-T, von Tresckow B, Kobe C, Engert A, Borchmann P, Skoetz N. Positron emission tomography-adapted therapy for first-line treatment in individuals with Hodgkin lymphoma. In: *The Cochrane*

- Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [Internet, cited 2015 Aug 9].
- [15] Raemaekers J. Early FDG-PET adapted treatment improved the outcome of early FDG-PET positive patient with stage I/II Hodgkin lymphoma (H10 trial). *ICML*; 2015.
- [16] Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975;36 (1):252-9.
- [17] Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi trial. *J Clin Oncol* 2009;27(5):805-11 [Internet, cited 2016 Aug 7].
- [18] Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig W-D, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4548-54 [Internet, cited 2016 Aug 7].
- [19] Merli F, Luminari S, Gobbi PG, Cascavilla N, Mammi C, Ilariucci F, et al. Long-term results of the HD2000 trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin lymphoma: a study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2016;34(11):1175-81 [Internet, cited 2016 Aug 7].
- [20] Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T, et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin study group (GHSG) clinical trials. *Ann Oncol* 2008;19(10):1795-801 [Internet, cited 2016 Aug 7].
- [21] Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V, et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin study group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol* 2013;31 (2):231-9 [Internet, cited 2016 Aug 7].
- [22] Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011;365(3):203-12 [Internet, cited 2016 Aug 7].
- [23] Carde P, Karrasch M, Fortpied C, Brice P, Khaled H, Casasnovas O, et al. Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOP pescalated plus four cycles of BEACOPP baseline in Stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3 , high-risk Hodgkin lymphoma: first results of the phase III EORTC 20012 intergroup trial. *J Clin Oncol* 2016;34(17):2028-36 [Internet, cited 2016 Aug 7].
- [24] Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, Cerny T, Markova J, Ho AD, et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol* 2011;29 (32):4234-42 [Internet, cited 2016 Aug 7].
- [25] Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379(9828):1791-9 [Internet, cited 2016 Aug 7].
- [26] Gallamini A, Patti C, Viviani S, Rossi A, Fiore F, Di Raimondo F, et al. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses: BEACOPP intensification in interim PET positive HL. *Br J Haematol* 2011;152(5):551-60 [Internet, cited 2016 Aug 7].
- [27] Press OW, Li H, Schoder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, et al. US intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest oncology group S0816. *J Clin Oncol* 2016;34 (17):2020-7 [Internet, cited 2016 Aug 8].
- [28] Canellos GP, Niedzwiecki D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med* 2002;346(18):1417-8 [Internet, cited 2016 Aug 8].
- [29] Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossà A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016;374(25):2419-29 [Internet, cited 2016 Aug 8].
- [30] Borchmann P, Engert A. Balancing the risk-benefit ratio in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34(17):1975-7 [Internet, cited 2016 Aug 7].
- [31] Liu Y, Sattarzadeh A, Diepstra A, Visser L, van den Berg A. The microenvironment in classical Hodgkin lymphoma: an actively shaped and essential tumor component. *Semin Cancer Biol* 2014;24:15-22.
- [32] Hansen HP, Trad A, Dams M, Zigrino P, Moss M, Tator M, et al. CD30 on extracellular vesicles from malignant Hodgkin cells supports damaging of CD30 ligand-expressing bystander cells with brentuximab-vedotin, in vitro. *Oncotarget* 2016.
- [33] Bachy E, Coiffier B. Anti-PD1 antibody: a new approach to treatment of lymphomas. *Lancet Oncol* 2014;15(1):7-8 [Internet, cited 2015 May 14].
- [34] Mathas S, Hartmann S, Küppers R. Hodgkin lymphoma: pathology and biology. *Semin Hematol* 2016;53(3):139-47 [Internet, cited 2016 Aug 12].
- [35] Roemer MGM, Advani RH, Ligon AH, Natkunam Y, Redd RA, Homer H, et al. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical Hodgkin lymphoma and predict outcome. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2690-7 [Internet, cited 2016 Aug 12].
- [36] Araki K, Youngblood B, Ahmed R. Programmed cell death 1-directed immunotherapy for enhancing T-cell function. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2013;78(0):239-47 [Internet, cited 2015 May 14].
- [37] Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010;363 (19):1812-21.
- [38] Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R, Quittet P, Sarkozy C, Bernard M, et al. Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+ Hodgkin lymphomas: a large retrospective study on 240 patients enrolled in the French named-patient program. *Haematologica* 2016;101(4):466-73 [Internet, cited 2016 Aug 12].
- [39] Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, McCall SJ, Fox SY, Gerecitano J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(3):284-92.
- [40] Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30 (18):2183-9 [Internet, cited 2015 Apr 25].
- [41] Gopal AK, Chen R, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015;125 (8):1236-43 [Internet, cited 2016 Aug 12].
- [42] Bonthapally V, Wu E, Macalalad A, Yang H, Shonukan O, Liu Y, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous transplant: meta-analysis versus historical data. *Curr Med Res Opin* 2015;31(5):993-1001 [Internet, cited 2016 Aug 12].
- [43] Garcia S, Coso D, Peyrard F, Fürst S, Duran S, Chetaille B, et al. Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma: BV and allogeneic transplantation in HL. *Hematol Oncol* 2014;32(4):187-91 [Internet, cited 2016 Aug 12].
- [44] Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory

Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(4):311-9 [Internet, cited 2015 May 14].

- [45] Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase

2 trial. *Lancet Oncol* 2016 [Internet, cited 2016 Aug 12].

- [46] Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a

randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9980):1853-62.

- [47] Kumar A, Casulo C, Yahalom J, Schöder H, Barr PM, Caron P, et al. Brentuximab vedotin and AVD followed by involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016.



Tumeurs urothéliales de l'enfant

Christine Grapin-Dagorno¹, Matthieu Peycelon¹, Pascale Philippe-Chomette¹, Dominique Berrebi²,
Alaa El Ghoneimi¹, Daniel Orbach³

Reçu le 18 juillet 2016

Accepté le 26 novembre 2016

Disponible sur internet le :
26 décembre 2016

1. Hôpital Robert-Debré, service de chirurgie viscérale et urologique, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France
2. Hôpital Robert-Debré, service d'anatomopathologie, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France
3. Institut Curie, service d'oncopédiatrie, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France

Correspondance :

Christine Grapin-Dagorno, hôpital Robert-Debré, service de chirurgie viscérale et urologique, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France.
christine.grapin@aphp.fr

Mots clés

Tumeurs urothéliales
Enfants
Vessie
Hématurie

Résumé

Les tumeurs urothéliales sont très rares chez l'enfant (environ 150 cas sont retrouvés dans la littérature internationale); seules 20 % d'entre elles surviennent avant l'âge de 10 ans. L'objet de cette revue de la littérature est de préciser leurs particularités, notamment leur pronostic et leur traitement. Ces tumeurs prédominent dans le sexe masculin dans un rapport de 3:1. Elles siègent principalement au niveau du bas appareil urinaire. Le principal symptôme est l'hématurie macroscopique, qui ne doit jamais être banalisée chez l'enfant malgré la rareté des étiologies tumorales. L'échographie rénale et vésicale, et la cystoscopie en cas de lésion de la paroi vésicale ou en cas d'hématurie persistante, doivent permettre un diagnostic précoce. Les lésions vésicales siègent principalement sur le trigone, à proximité des méats urétéraux. Selon la classification issue de la conférence de consensus de la WHO Health Organisation/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP), ces lésions sont généralement de faible malignité chez l'enfant (bas grade histologique, non invasives et peu récidivantes). Le traitement repose sur la résection endoscopique. Le suivi ultérieur (fréquence des échographies et des cystoscopies de contrôle) est peu codifié étant donné l'extrême rareté de ces lésions. Le pronostic dépend étroitement de l'histologie initiale. Malgré l'habituelle bénignité, une récurrence est cependant décrite dans environ 10 % des cas et quelques cas mortels ont été rapportés.

Keywords

Urothelial tumors
Children
Bladder
Hematuria

Summary

Urothelial tumors in children

Urothelial tumors are very rare in children (to date, only about 150 cases have been reported worldwide). Only 20% occur before the age of ten. The aim of this study is to specify the clinicopathologic features of urothelial tumor in young patients, which require a slightly different approach to treatment. On the basis of the WHO/ISUP (World Health Organisation/International

Society of Urological Pathology) consensus classification report, these lesions are usually low-grade lesions, non invasive, and rarely recurrent. The sex ratio is three boys to one girl. These tumors are located preferentially in the low urinary tract, especially in the bladder. The main symptom is the macroscopic hematuria, which requires ultrasound examination in all cases. Cystoscopy is indicated in case of lesion of the bladder wall, or in case of persistent or recurrent hematuria, to obtain definitive diagnosis and biopsies. The tumors are mainly located on the posterior or lateral bladder wall above the trigone or near the ureteral orifices. Treatment is based on the transurethral resection of the lesion. The subsequent monitoring is sparsely codified, due to the exceptional occurrence of these tumors in the paediatric age group. These patients are likely to have better outcome than older patients, but it is due to the predominance of noninvasive papillary urothelial tumors. Tumor recurrences are not uncommon. In case of invasive, high-grade urothelial carcinomas, metastases or even lethal outcome may occur in rare cases.

Introduction

Les tumeurs urothéliales sont développées à partir des cellules mésodermiques transitionnelles qui tapissent l'arbre urinaire, d'où leur appellation de *transitional cell carcinoma* (TCC).

Fréquentes chez l'adulte à partir de 60 ans, elles sont exceptionnelles à l'âge pédiatrique. Elles se distinguent alors par leur bas grade, leur faible agressivité et leur lente évolution. Il est, de ce fait, difficile d'établir un consensus sur leur prise en charge : faut-il adopter les mêmes protocoles que chez l'adulte [1], existe-t-il des facteurs de risques spécifiques ? S'agit-il chez l'enfant d'une entité particulière, d'évolution plus favorable et autorisant, de ce fait, une surveillance moins contraignante [2,3] ?

Fréquence

Les tumeurs urothéliales sont exceptionnelles avant l'âge de 20 ans (0,1 à 0,4 % des cas) [3-6]. La principale série pédiatrique de tumeurs de vessie est celle de la *Surveillance epidemiology and end results* (SEER) portant sur 140 cas [5] : les tumeurs urothéliales représentent 60 % des cas ; elles n'apparaissent qu'après l'âge de 5 ans, le plus souvent après 13 ans.

Il existe une nette prédominance masculine avec un sex-ratio de 2:1 à 4:1 [7,8].

Les facteurs prédisposants

À l'inverse de chez l'adulte, peu de facteurs prédisposants sont identifiés.

L'exposition aux toxiques

Le tabagisme est un facteur reconnu dans la genèse des tumeurs urothéliales de l'adulte. Chez l'enfant, le tabagisme passif pourrait augmenter le risque [5,9,10].

L'exposition à certains produits (phénacétine, acide aristolochique [11], cyclophosphamide) qui peuvent révéler une prédisposition génétique [12] n'est pas retrouvée dans les séries pédiatriques.

Le terrain génétique

Des facteurs génétiques peuvent prédisposer aux tumeurs urothéliales. Ceci a été démontré dans certains isolats génétiques [13], ou dans certains syndromes [12,14], en particulier le syndrome de Lynch II [15,16], le rétinoblastome familial [14], le syndrome de Costello [17-19], la maladie de Cowden [2], le syndrome de Muir-Torre [20]. Cependant, aucun terrain génétique particulier n'a jamais été mis en évidence chez l'enfant [21-23].

Les antécédents tumoraux

Des antécédents de chimiothérapie sont associés à un risque de tumeur vésicale quatre fois supérieur, en particulier en cas de rétinoblastome familial [24], d'exposition au cyclophosphamide ou d'irradiation pelvienne [25]. Dans une série pédiatrique de 12 cas, Di Carlo retrouve deux cas d'antécédents tumoraux : un tératome ovarien immature traité chirurgicalement deux ans auparavant et une tumeur rhabdoïde irradiée 8 ans avant [26].

Les antécédents de transplantation rénale

Chez l'adulte, le carcinome urothélial est la tumeur maligne la plus fréquente après transplantation rénale, avec une incidence de 0,6 % [27]. Chez l'enfant, un cas a été décrit chez une fillette de 10 ans, quatre ans après une transplantation rénale réalisée dans le cadre d'un syndrome *branchio oto renal* (BOR) : il s'agissait d'un *Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential* (PUNLMP) découvert à la suite d'infections urinaires récidivantes [28].

Les antécédents d'infection chronique du bas appareil urinaire

La corrélation avec l'inflammation chronique et l'apparition de tumeurs urothéliales est établie chez l'adulte notamment en cas de sondage prolongé [29], de vessie neurologique [30], ou d'infection chronique à *Schistosoma haematobium* [31]. Cependant, il s'agit le plus souvent de carcinomes muqueux et non de TCC [31]. Chez l'enfant, aucune publication ne fait état de ce risque particulier qui est d'ailleurs remis en question [32].

Vessie neurologique et agrandissement vésical

En cas de vessie neurologique, notamment de spina bifida, le cancer de vessie est plus fréquent et de mauvais pronostic [30]. Il en est de même après agrandissement vésical [33]. Ces facteurs de risque ne sont pas retrouvés chez l'enfant, mais la surveillance prolongée est nécessaire, car ces tumeurs apparaissent tardivement.

Diagnostic

Circonstances de découverte

L'hématurie macroscopique, souvent révélatrice, conduit rapidement à l'échographie. Mais les premiers signes sont parfois peu spécifiques : douleurs abdominales, troubles mictionnels [34], rétention aiguë d'urines [35]. Le retard diagnostique est alors fréquent : un quart des patients dans la série de Paner [3]. Il est souvent important : 26 jours en moyenne dans la série de Di Carlo [26], en raison du caractère exceptionnel des tumeurs de vessie à cet âge. L'existence d'une infection urinaire authentique peut s'accompagner d'hématurie, mais celle-ci doit toujours conduire à réaliser une échographie rénale et vésicale. Dans la série d'Hoenig [36], 80 % des cas ont été découverts en raison d'une hématurie macroscopique, 15 % des cas en raison de signes d'irritation vésicale et 5 % des cas devant une hématurie microscopique.

Imagerie

Tout enfant ayant une hématurie macroscopique ou microscopique persistante doit bénéficier d'une échographie rénale et vésicale. Celle-ci conduit le plus souvent au diagnostic en montrant une lésion de la paroi vésicale, avec végétations intraluminales. Les localisations urétérales ou urétrales n'existent que dans 5 % des cas chez l'adulte et n'ont jamais été rapportées chez l'enfant [37].

Cependant, une échographie normale n'exclut pas de façon formelle le diagnostic : dans 15 % des cas, il n'a été établi que par la cystoscopie réalisée en raison d'une hématurie persistante, dans l'étude de Bujons [38].

Les autres examens radiologiques, notamment le scanner ou l'IRM ne sont jamais réalisés de première intention, mais seulement dans le cadre du bilan d'une tumeur invasive.

Endoscopie

En cas d'anomalie échographique de la paroi vésicale, la cystoscopie avec biopsies peut seule établir un diagnostic de certitude. Toujours réalisée sous anesthésie générale chez l'enfant, elle est indispensable devant toute image suspecte à l'échographie ou en cas d'hématurie persistante, même microscopique. La localisation préférentielle des tumeurs urothéliales est le trigone, à proximité des orifices urétéraux, ou la paroi latérale. La tumeur est le plus souvent unique : 94 % dans l'étude de Park [39], 100 % dans celle de Fine [8]. La taille est variable de 1 mm à 6 cm [1,8], la moyenne se situant entre 1,5 et 2 cm [35].

Classification anatomopathologique

La classification de la *World Health Organisation* (WHO) de 1973 comportait trois grades cytologiques, complétés par les stades *Tumor node metastasis* (TNM) d'extension tumorale histologique.

Cette classification a été revue en 2004 (figure 1) [40] : le terme de *transitional cell carcinoma* a été remplacé par celui de « PUNLMP » ou en français de « TUFPM » (tumeurs urothéliales de faible potentiel de malignité) et par celui de carcinomes vésicaux de bas grade [41].

La nouvelle classification distingue les tumeurs non invasives et les tumeurs invasives (Encadré 1) [42].

Les tumeurs non invasives comprennent les tumeurs papillaires et les tumeurs non papillaires [43,44].

Les tumeurs papillaires sont les papillomes urothéliaux, les PUNLMP (TUFPM) et les carcinomes (de bas grade ou de haut grade). Les papillomes sont assez rares : aucun dans la série de Stanton [44] et 3 à 9 % dans la série de Paner [3]. Les PUNLMP (TUFPM) sont des lésions exophytiques qui n'évoluent pas vers le carcinome urothélial [8,45]. Selon la base du SEER [5], 84,5 % des tumeurs urothéliales pédiatriques sont des PUNLMP (TUFPM) et tous les autres carcinomes urothéliaux sont des tumeurs de bas grade. Les carcinomes sont répartis en deux grades : bas grade : CBG (carcinome de bas grade) (ou LGPUC) (*low grade papillary urothelial carcinoma*) et haut grade CHG (carcinome de haut grade) ou (HGPUC) (*high grade papillary urothelial carcinoma*). Les tumeurs non papillaires sont les carcinomes in situ.

Les tumeurs invasives sont définies par une invasion du chorion. Cette classification demeure contestée et ne fait pas l'objet d'un consensus absolu. Cependant, elle permet de faire la distinction entre les papillomes d'excellent pronostic et de faible risque d'évolution maligne (0 à 8 % chez l'adulte) et les carcinomes urothéliaux. Chez l'enfant, elle permet d'éviter dans la plupart des cas l'utilisation du terme de « carcinome », qui évoque un pronostic péjoratif.

La répartition des différentes tumeurs

Les tumeurs urothéliales sont le plus souvent non invasives : 95 % dans la série de Stanton portant sur 17 cas de patients de

ENCADRÉ 1

Classification des tumeurs urothéliales d'après [42]

- Tumeurs urothéliales non invasives
 - Tumeurs papillaires
 - Papillome, y compris de type inversé
 - Tumeur urothéliale de faible grade de malignité (TUFPM)
 - Carcinome de bas grade
 - Carcinome de haut grade
 - Tumeurs non papillaires
 - Carcinome urothélial in situ
- Tumeurs urothéliales invasives

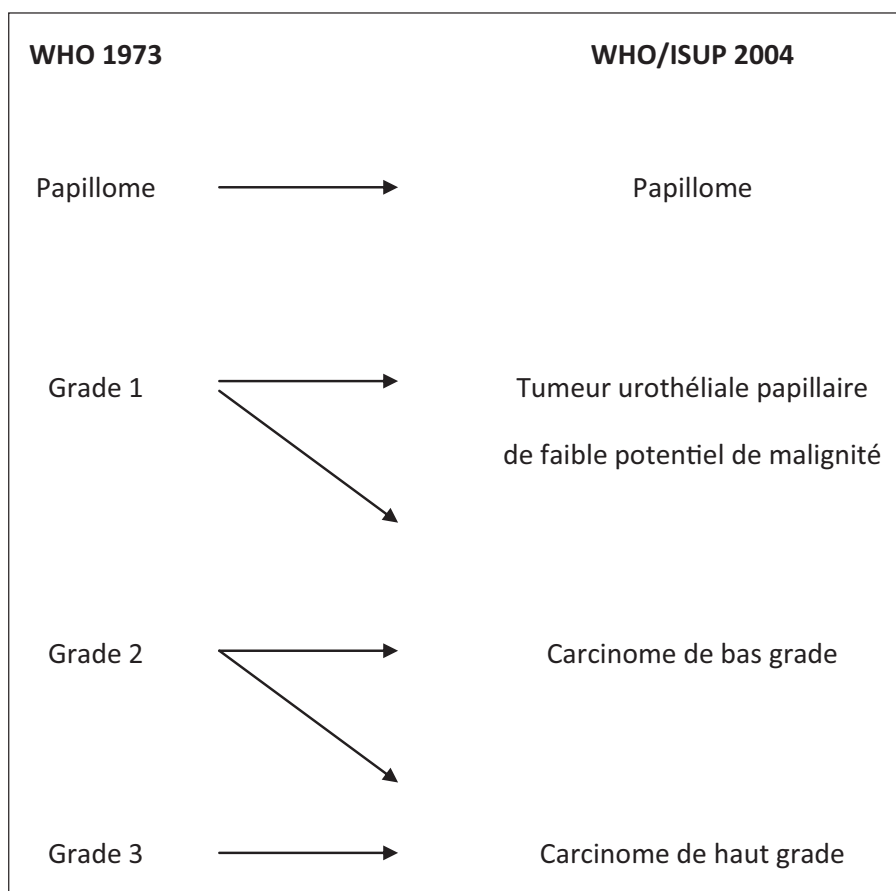


FIGURE 1

Corrélations entre les différentes classifications, d'après [40]

moins de 20 ans [44] : PUNLMP : 18 % ; carcinomes de bas grade : 76 % ; carcinomes de haut grade : 0 % ; carcinome invasif : 6 %. Dans la série la plus importante depuis la publication de la conférence de consensus WHO/ISUP, Fine [8] rapporte une série de 23 cas de tumeurs urothéliales chez des patients de moins de 20 ans : papillomes urothéliaux : 2 cas (8,7 %) ; PUNLMP : 10 cas (43,5 %) ; carcinomes de bas grade : 8 cas (34,8 %) ; et carcinomes de haut grade : 3 cas (13 %). Les carcinomes invasifs ne représentent que 3 % des cas pédiatriques [36].

Le diagnostic différentiel est celui de tumeurs papillaires bénignes de la vessie, tels la cystite polyplœide, ou l'adénome néphrogénique [44]. Il ne se pose que sur le résultat de la biopsie.

Le terrain génétique

Aucune anomalie génétique telle la délétion du chromosome 9 ou 17, l'instabilité microsatellitaire, ou les anomalies épigénétiques ne sont retrouvées que chez l'adulte jeune [3,9,21,22].

Les mutations des gènes *FGFR3* et *TP53* sont rares ou absentes chez les plus jeunes patients. Certaines anomalies chromosomiques peuvent être détectées par fluorescence et hybridation in situ mais seulement à partir de 19 ans, ce qui fait supposer des voies de carcinogenèse distinctes de celles de l'adulte [46]. Récemment, Castillo-Martin a mis en évidence une mutation H-RAS dans trois cas de tumeur de vessie de l'enfant, sans modification de *FGFR3* et *p53*, ce qui serait en rapport avec un faible taux de récurrence [47].

Pronostic

Le pronostic dépend étroitement de l'histologie initiale. Dans cette tranche d'âge, les tumeurs urothéliales sont le plus souvent non invasives, d'excellent pronostic.

Les récurrences sont rares avant l'âge de 20 ans : 0 % dans la série de Bujons [38], 8 % dans la série de Di Carlo [26], 10 % dans celle de Fine [8]. Di Carlo [26] faisant une revue de la littérature récente [2,8,34,36,38,48-50] rapporte 5 cas de récurrence sur 45 patients, soit 11 %. Dowling [25] rapporte un cas de récurrence sous forme de PUNLMP survenu après carcinome de bas grade

chez une enfant de 12 ans quadriplégique. Huppmann [51] rapporte le cas d'un patient porteur initialement d'un carcinome de bas grade et dont l'évolution fut marquée par l'apparition d'atypies urothéliales avec dysplasie. Dans la série de Fine [8] portant sur 23 patients de moins de 20 ans, trois patients (13 %) ont eu une récurrence sous forme de papillome urothélial (1 cas) ou de PUNLMP (2 cas). La survie fut néanmoins de 100 % après 4,5 ans de recul, sans maladie évolutive.

Cette fréquence augmente de façon parallèle à l'augmentation de fréquence des stades de haut grade et de haut stade [3]. Les tumeurs invasives sont très rares chez l'enfant, mais sont possibles et de pronostic alors proche de celui de l'adulte. On peut citer les cas de Scott [52] (adolescent de 14 ans), Stanton [44], Neogi [50] (carcinome de haut grade infiltrant le muscle chez un enfant de 4 ans, ayant évolué favorablement après cystectomie partielle), le cas de Ghousheh [53] (carcinome invasif de haut grade chez une fille de 16 ans ayant un syndrome de Hinman, ayant abouti au décès), de Gulpinar [48] (enfant de 10 ans, d'évolution favorable), de Lezama-del Valle [54] (enfant de 31 mois, décédé après cystectomie partielle et chimiothérapie).

Le pronostic global est excellent avec une très faible mortalité : 0 % dans la revue de Di Carlo [26]. Quelques décès ont été rapportés en cas de tumeur invasive [53,54].

Paner [39] cite les chiffres de 3,4 % de récurrence, 1,1 % de progression tumorale et 1,1 % de mortalité pour les tumeurs urothéliales en dessous de 20 ans.

Traitement

Le traitement comporte dans tous les cas la résection endoscopique de la tumeur pour examen anatomopathologique. Ce traitement est habituellement suffisant. Dans les exceptionnels cas de tumeur de haut grade, une cystectomie partielle de la zone tumorale est indiquée [8,49,50], ainsi que des traitements complémentaires : instillations intravésicales de BCG [49], de

Mitomycine [48], ou de MVAC (methotrexate, vinblastine, adriamycine, cisplatine) [50], en se basant sur les protocoles adultes. Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations concernant la surveillance chez l'enfant. Ces derniers sont donc surveillés selon le protocole « adulte » qui prévoit :

- pour les tumeurs de faible risque : (TaG1, PUNLMP) : écho et cystoscopie à 3 mois et 9 mois après la première résection, puis écho tous les 6 mois et cystoscopie une fois par an. Cette surveillance est prolongée durant 5 ans ;
- pour les tumeurs de haut risque : (T1G1) : cystoscopie à 3-6-12 mois la première année, puis cystoscopie tous les 6 mois. Ce protocole peut être appliqué chez l'enfant en cas de tumeur de haut grade [49]. Cette surveillance est prolongée à vie.

Chez l'enfant, la nécessité de réaliser les cystoscopies sous anesthésie générale, adjointe à la rareté des récurrences, fait préférer un protocole moins lourd : cystoscopie 3 mois après la résection, puis surveillance échographique seule [26,36], la cystoscopie n'étant réalisée qu'en cas d'anomalie échographique. Pour les adolescents, Park préconise la même surveillance que chez l'adulte, basée sur les cystoscopies itératives [39].

Conclusion

Les tumeurs urothéliales sont très rares chez l'enfant. Il faut penser à ce diagnostic devant toute hématurie macroscopique survenant en dehors d'un contexte traumatique ou lithiasique. Le pronostic est excellent en cas de tumeur de bas grade, ce qui est le cas le plus fréquent, mais des cas de récurrence sont possibles, de même qu'une évolution maligne, dont la mortalité n'est pas nulle.

Les modalités et la durée de la surveillance restent à préciser par des séries multicentriques.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Berrettini A, Castagnetti M, Salerno A, Nappo SG, Manzoni G, Rigamonti W, et al. Bladder urothelial neoplasms in pediatric age: experience at three tertiary centers. *J Pediatr Urol* 2015;11(1) [26 e1-5. PubMed PMID: 25305695].
- [2] Lerena J, Krauel L, Garcia-Aparicio L, Vallasiani S, Sunol M, Rodo J. Transitional cell carcinoma of the bladder in children and adolescents: six-case series and review of the literature. *J Pediatr Urol* 2010;6(5):481-5 [PubMed PMID: 20080447].
- [3] Paner GP, Zehnder P, Amin AM, Husain AN, Desai MM. Urothelial neoplasms of the urinary bladder occurring in young adult and pediatric patients: a comprehensive review of literature with implications for patient management. *Adv Anat Pathol* 2011;18(1):79-89 [PubMed PMID: 21169741].
- [4] Kutarski PW, Padwell A. Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults. *Br J Urol* 1993;72(5 Pt 2):749-55 [PubMed PMID: 8281408].
- [5] Alanee S, Shukla AR. Bladder malignancies in children aged < 18 years: results from the Surveillance, epidemiology and end results database. *BJU Int* 2010;106(4):557-60 [PubMed PMID: 20015324].
- [6] Javadpour N, Mostofi FK. Primary epithelial tumors of the bladder in the first two decades of life. *J Urol* 1969;101(5):706-10 [PubMed PMID: 5780605].
- [7] Jones TD, Cheng L. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: evolving terminology and concepts. *J Urol* 2006;175(6):1995-2003 [PubMed PMID: 16697785].
- [8] Fine SW, Humphrey PA, Dehner LP, Amin MB, Epstein JI. Urothelial neoplasms in patients 20 years or younger: a clinicopathological analysis using the World Health Organization 2004 bladder consensus

- classification. *J Urol* 2005;174(5):1976-80 [PubMed PMID: 16217372].
- [9] Comperat E, Camparo P, Larre S, Rouporet M, Neuzillet Y, Pignot G, et al. [Urothelial carcinoma in patients under 40 years. Review of the cancer committee of the French association of urology]. *Prog Urol* 2013;23(3):171-5 [PubMed PMID: 23446281]. Le carcinome urothelial des patients de moins de 40 ans. *Revue du comite de cancerologie de l'Association francaise d'urologie*.
- [10] Bjerregaard BK, Raaschou-Nielsen O, Sorensen M, Frederiksen K, Tjonneland A, Rohrmann S, et al. The effect of occasional smoking on smoking-related cancers: in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2006;17(10):1305-9 [PubMed PMID: 17111263].
- [11] Li HZ, Xia M, Han Y, Xu XG, Zhang YS. De novo urothelial carcinoma in kidney transplantation patients with end-stage aristolochic acid nephropathy in China. *Urol Int* 2009;83(2):200-5 [PubMed PMID: 19752617].
- [12] Nikolic J, Djokic M, Ignjatovic I, Stefanovic V. Upper urothelial tumors in emigrants from Balkan endemic nephropathy areas in Serbia. *Urol Int* 2006;77(3):240-4 [PubMed PMID: 17033212].
- [13] Kiemeny LA, Moret NC, Witjes JA, Schoenberg MP, Tulinius H. Familial transitional cell carcinoma among the population of Iceland. *J Urol* 1997;157(5):1649-51 [PubMed PMID: 9112497].
- [14] Mueller CM, Caporaso N, Greene MH. Familial and genetic risk of transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Urol Oncol* 2008;26(5):451-64 [PubMed PMID: 18562223]. PubMed Central PMCID: 2574230].
- [15] Olagui GS, Pignot G, Rouquette A, Vieillefond A, Amsellem-Ouazana D, de Longchamps NB, et al. [Should we systematically screen for Lynch syndrome in patients with upper urinary tract carcinoma?]. *Bull Cancer* 2014;101(2):144-50 [PubMed PMID: 24556207]. Tumeurs du haut appareil urinaire et syndrome de Lynch : doit-on proposer un dépistage systématique ?].
- [16] Lynch HT, Walzak MP, Fried R, Domina AH, Lynch JF. Familial factors in bladder carcinoma. *J Urol* 1979;122(4):458-61 [PubMed PMID: 480484].
- [17] Urakami S, Igawa M, Shiina H, Shigeno K, Kikuno N, Yoshino T. Recurrent transitional cell carcinoma in a child with the Costello syndrome. *J Urol* 2002;168(3):1133-4 [PubMed PMID: 12187253].
- [18] Franceschini P, Licata D, Di Cara G, Guala A, Bianchi M, Ingrosso G, et al. Bladder carcinoma in Costello syndrome: report on a patient born to consanguineous parents and review. *Am J Med Genet* 1999;86(2):174-9 [PubMed PMID: 10449656].
- [19] Gripp KW, Scott Jr CI, Nicholson L, Figueroa TE. Second case of bladder carcinoma in a patient with Costello syndrome. *Am J Med Genet* 2000;90(3):256-9 [PubMed PMID: 10678668].
- [20] Lohmann C, Kachele V, Martinschek A, Sparwasser C. [Challenges for urologists in the care of patients with lynch syndrome: example of a patient with Muir-Torre syndrome, a subtype of lynch syndrome]. *Aktuelle Urol* 2015 [PubMed PMID: 26509248]. Herausforderungen für den Urologen in der Betreuung von Patienten mit Lynch-Syndrom am Beispiel eines Patienten mit Muir-Torre-Syndrom als Unterform des Lynch-Syndroms].
- [21] Owen HC, Giedl J, Wild PJ, Fine SW, Humphrey PA, Dehner LP, et al. Low frequency of epigenetic events in urothelial tumors in young patients. *J Urol* 2010;184(2):459-63 [PubMed PMID: 20620398].
- [22] Wild PJ, Giedl J, Stoehr R, Junker K, Boehm S, van Oers JM, et al. Genomic aberrations are rare in urothelial neoplasms of patients 19 years or younger. *J Pathol* 2007;211(1):18-25 [PubMed PMID: 17072825].
- [23] Shah RU, Lawrence C, Fickenscher KA, Shao L, Lowe LH. Imaging of pediatric pelvic neoplasms. *Radiol Clin North Am* 2011;49(4):729-48 [vi, PubMed PMID: 21807171].
- [24] Frobisher C, Gurung PM, Leiper A, Reulen RC, Winter DL, Taylor AJ, et al. Risk of bladder tumours after childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *BJU Int* 2010;106(7):1060-9 [PubMed PMID: 20184574].
- [25] Dowling CR, Reddihough D, Smith P, Webb N, McNeill R, Clouston D. Transitional cell carcinoma in the paediatric population: be aware of unusual aetiologies. *J Paediatr Child Health* 2007;43(11):773-5 [PubMed PMID: 17924939].
- [26] Di Carlo D, Ferrari A, Perruccio K, D'Angelo P, Fagnani AM, Cecchetto G, et al. Management and follow-up of urothelial neoplasms of the bladder in children: a report from the TREP project. *Pediatr Blood Cancer* 2014 [PubMed PMID: 25545665].
- [27] Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chen SC, Everson S, Constantini E, et al. Excerpts from the United States renal data system 2003 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2003;42(6 Suppl. 5):A5-7 [S1-230. PubMed PMID: 14655179].
- [28] Alam S, Goebel J, Pacheco MC, Sheldon C. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential in a pediatric renal transplant recipient (PUNLMP): a case report. *Pediatr Transpl* 2007;11(6):680-2 [PubMed PMID: 17663694].
- [29] Delnay KM, Stonehill WH, Goldman H, Jukkola AF, Dmochowski RR. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter. *J Urol* 1999;161(4):1106-8 [discussion 8-9. PubMed PMID: 10081848].
- [30] Austin JC, Elliott S, Cooper CS. Patients with spina bifida and bladder cancer: atypical presentation, advanced stage and poor survival. *J Urol* 2007;178(3 Pt 1):798-801 [PubMed PMID: 17631349].
- [31] Michaud DS. Chronic inflammation and bladder cancer. *Urol Oncol* 2007;25(3):260-8 [PubMed PMID: 17483025].
- [32] Husmann DA. Malignancy after gastrointestinal augmentation in childhood. *Ther Adv Urol* 2009;1(1):5-11 [PubMed PMID: 21789049]. [PubMed Central PMCID: 3126046].
- [33] Barrington JW, Fulford S, Griffiths D, Stephenson TP. Tumors in bladder remnant after augmentation enterocystoplasty. *J Urol* 1997;157(2):482-5 [discussion 5-6. PubMed PMID: 8996339].
- [34] Patel R, Tery T, Ninan GK. Transitional cell carcinoma of the bladder in first decade of life. *Pediatr Surg Int* 2008;24(11):1265-8 [PubMed PMID: 18813937].
- [35] Ander H, Donmez MI, Yitgin Y, Tefik T, Ziyhan O, Oktar T, et al. Urothelial carcinoma of the urinary bladder in pediatric patients: a long-term follow-up. *Int Urol Nephrol* 2015;47(5):771-4 [PubMed PMID: 25787072].
- [36] Hoenig DM, McRae S, Chen SC, Diamond DA, Rabinowitz R, Caldamone AA. Transitional cell carcinoma of the bladder in the pediatric patient. *J Urol* 1996;156(1):203-5 [PubMed PMID: 8648805].
- [37] Kim M, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Are urothelial carcinomas of the upper urinary tract a distinct entity from urothelial carcinomas of the urinary bladder? Behavior of urothelial carcinoma after radical surgery with respect to anatomical location: a case control study. *BMC Cancer* 2015;15:149 [PubMed PMID: 25886012]. PubMed Central PMCID: 4369352].
- [38] Bujons A, Caffaratti J, Garat JM, Villavicencio H. Long-term follow-up of transitional cell carcinoma of the bladder in childhood. *J Pediatr Urol* 2014;10(1):167-70 [PubMed PMID: 24035638].
- [39] Park S, Kim KS, Cho SJ, Lee DG, Jeong BC, Park KH, et al. Urothelial tumors of the urinary bladder in two adolescent patients: emphasis on follow-up methods. *Korean J Urol* 2014;55(6):430-3 [PubMed PMID: 24955230]. PubMed Central PMCID: 4064054].
- [40] Epstein JI. The new World health organization/International society of urological pathology (WHO/ISUP) classification for TA, T1 bladder tumors: is it an improvement? *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;47(2):83-9 [PubMed PMID: 12900003].
- [41] Umlauf VN, Coerd W, Leuschner I, Schroder A, Stein R, Beetz R. How to name papillary tumors of the bladder in children: transitional cell carcinoma or papillary urothelial neoplasm of low malignant potential? *Urology* 2015;86(2):379-83 [PubMed PMID: 26169007].

- [42] Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs World Health Organization Classification of Tumors, 6. Lyon, France: IARC Press; 2004p. 90-157.
- [43] Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Modern Pathol* 2009;22 (Suppl. 2):S96-118 [PubMed PMID: 19494856].
- [44] Stanton ML, Xiao L, Czerniak BA, Guo CC. Urothelial tumors of the urinary bladder in young patients: a clinicopathologic study of 59 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137 (10):1337-41 [PubMed PMID: 24079760, PubMed Central PMCID: 3927706].
- [45] Yossepowitch O, Dalbagni G. Transitional cell carcinoma of the bladder in young adults: presentation, natural history and outcome. *J Urol* 2002;168(1):61-6 [PubMed PMID: 12050493].
- [46] Williamson SR, Wang M, Montironi R, Eble JN, Lopez-Beltran A, Zhang S, et al. Molecular characteristics of urothelial neoplasms in children and young adults: a subset of tumors from young patients harbors chromosomal abnormalities but not FGFR3 or TP53 gene mutations. *Modern Pathol* 2014;27 (11):1540-8 [PubMed PMID: 24743222].
- [47] Castillo-Martin M, Collazo Lorduy A, Gladoun N, Hyun G, Cordon-Cardo C. H-RAS mutation is a key molecular feature of pediatric urothelial bladder cancer. A detailed report of three cases. *J Pediatr Urol* 2015 [PubMed PMID: 26522772].
- [48] Gulpinar O, Soygur T, Baltaci S, Akand M, Kankaya D. Transitional cell carcinoma of bladder with lamina propria invasion in a 10-year-old boy. *Urology* 2006;68(1). 204 e1-3. [PubMed PMID: 16850537].
- [49] Korrekt GS, Minevich EA, Sivan B. High-grade transitional cell carcinoma of the pediatric bladder. *J Pediatr Urol* 2012;8(3):e36-8 [PubMed PMID: 22105002].
- [50] Neogi S, Kariholu PL, Dhakre G, Gupta V, Agarwal N, Bhadani P. Malignant urothelial carcinoma of urinary bladder in a young child: a rare case report. *Urology* 2013;81(4):888-90 [PubMed PMID: 23394879].
- [51] Huppmann AR, Pawel BR. Polyps and masses of the pediatric urinary bladder: a 21-year pathology review. *Pediatr Dev Pathol* 2011;14(6):438-44 [PubMed PMID: 21793666].
- [52] Scott AA, Stanley W, Worsham GF, Kirkland Jr TA, Gansler T, Garvin AJ. Aggressive bladder carcinoma in an adolescent. Report of a case with immunohistochemical, cytogenetic, and flow cytometric characterization. *Am J Surg Pathol* 1989;13(12):1057-63 [PubMed PMID: 2596618].
- [53] Ghousheh AI, Durkee CT, Groth TW. Advanced transitional cell carcinoma of the bladder in a 16-year-old girl with Hinman syndrome. *Urology* 2012;80(5):1141-3 [PubMed PMID: 22743257].
- [54] Lezama-del Valle P, Jerkins GR, Rao BN, Santana VM, Fuller C, Merchant TE. Aggressive bladder carcinoma in a child. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43(3):285-8 [PubMed PMID: 15266415].

La maladie veino-occlusive pulmonaire induite par la mitomycine : une complication rare mais sévère



Mitomycin-induced pulmonary veno-occlusive disease: A rare but severe complication

Mots clés Mitomycine ; Maladie veino-occlusive pulmonaire ; Hypertension pulmonaire ; Effet indésirable

Keywords Mitomycin; Pulmonary veno-occlusive disease; Pulmonary hypertension; Side effect

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare caractérisée par l'élévation des pressions artérielles pulmonaires conduisant à l'insuffisance cardiaque droite en l'absence de traitement. De nombreux médicaments, en particulier les anorexigènes (dérivés de la fenfluramine) et certains inhibiteurs de kinases (dasatinib) ont été associés à la survenue d'HTAP [1]. La maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP) est une forme rare d'hypertension pulmonaire, caractérisée par une atteinte veinulaire et capillaire pulmonaire prédominante [2]. La MVOP est associée à une réponse limitée aux traitements spécifiques utilisés dans l'HTAP et à un pronostic sombre [2]. Plusieurs facteurs de risque ont pu récemment être identifiés. En effet, la MVO peut survenir dans un contexte familial associé à la présence de mutations bi-allélique de mutations du gène *EIF2AK4* [3]. La maladie peut survenir aussi de manière sporadique ou chez des patients exposés aux solvants organiques, comme le trichloroéthylène [4]. Depuis plusieurs années, une relation entre chimiothérapie et MVOP est évoquée sans que les agents responsables aient pu être clairement identifiés. Un travail reprenant les données de la littérature et l'expérience du centre de référence de l'HTAP (hôpital Bicêtre, université Paris-Sud), a permis d'identifier 37 cas de MVOP induites par les chimiothérapies, dont 84 % étaient des agents alkylants ou « alkylants like » [5]. Néanmoins, l'interprétation de ces données était difficile car la majorité des patients avaient reçu des associations de chimiothérapies. Dans le cadre du projet de pharmacovigilance VIGIAPATH du réseau français de l'HTAP (soutenu par l'ANSM), nous avons pu démontrer que

l'exposition à la mitomycine C (MMC) était responsable de MVOP [6]. Par manque de données sur le nombre de patients exposés en France à la MMC, il est impossible d'estimer avec précision une incidence de la MVOP chez les patients exposés à la MMC. En revanche, le traitement du cancer du canal anal reposant sur la MMC associée au 5FU [7], nous avons pu estimer que l'incidence de la MVOP chez les patients atteints de cancer anal était de 3,9/1 000 patients/an, ce qui est largement supérieur à l'incidence de la MVOP idiopathique (0,5 cas/millions/an). De plus, nous avons pu démontrer que l'administration de MMC chez le rat induisait après 3 semaines, un remodelage veinulaire et capillaire pulmonaire sévère associé à une hypertension pulmonaire, reproduisant les caractéristiques de la MVOP humaine [6]. L'amifostine est une prodrogue déphosphorylée en son métabolite actif, le WR-1065 (thiol libre), par la phosphatase alcaline. Cette molécule, par les propriétés antioxydantes de son métabolite actif, est utilisée en clinique pour réduire les risques de néphrotoxicité dues au cisplatine, les risques de neutropénie dues au cyclophosphamide et au cisplatine et enfin les xérostomies dans les cancers oto-rhino-laryngologiques. L'administration d'amifostine dans ce modèle animal prévenait la MVOP induite par la MMC [6]. Ces données humaines et expérimentales, ainsi que la publication de nouveaux cas dans la littérature [8,9], convergent sur l'imputabilité forte de la MMC dans le développement de la MVOP.

Actuellement, 11 cas de MVOP associée à la MMC (utilisée seule ou le plus souvent associée au 5-FU) ont été rapportés dans le cadre du programme VIGIAPATH. Le délai médian entre le début de l'exposition à la MMC et la survenue de la MVOP était de 5 mois (min-max : 2-30). Parmi ces cas, il existe une nette prédominance féminine (9/11), ce qui est classique dans les maladies vasculaires pulmonaires mais ne reflète pas l'épidémiologie du cancer anal. Cela pourrait laisser suggérer un facteur hormonal ou un lien pharmacologique. Le diagnostic clinique de MVOP est souvent difficile et le symptôme principal se limite longtemps à une dyspnée d'effort progressive, ce qui est souvent à l'origine d'un retard de prise en charge. Bien que le diagnostic de certitude soit histologique, la réalisation de biopsie pulmonaire est contre-indiquée dans ce contexte d'hypertension pulmonaire car associée à une forte morbidité. Néanmoins, certains éléments peuvent orienter le clinicien et notamment la présence d'anomalies radiologiques au scanner thoracique, associant lignes septales, nodules flous et adénopathies médiastinales (figure 1) [2]. Ces anomalies sont parfois frustes et nécessitent un avis expert pour les identifier, d'autant

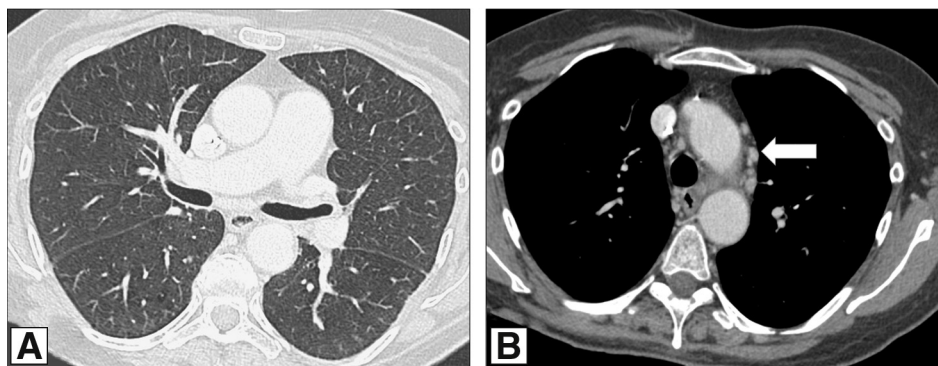


FIGURE 1

Tomodensitométrie thoracique chez une patiente présentant une maladie veino-occlusive pulmonaire induite par la mitomycine. A. Présence de lignes septales associées à quelques nodules flous. B. Présence d'adénopathies médiastinales, en particulier latéro-aortique (flèche)

plus qu'ils peuvent parfois évoquer d'autres pathologies respiratoires plus fréquentes (pneumopathies interstitielles diffuses, lymphangite carcinomateuse, sarcoidose). L'échographie cardiaque retrouve classiquement une hypertension pulmonaire, qu'il est nécessaire de confirmer par cathétérisme cardiaque droit dans un centre de compétence ou de référence de l'HTAP afin de confirmer son caractère pré-capillaire (élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne ≥ 25 mmHg et pression artérielle pulmonaire d'occlusion ≤ 15 mmHg). Ces patients sont très souvent hypoxémiques avec une altération majeure et précoce de la diffusion du monoxyde de carbone (DLco) mesurée lors des épreuves fonctionnelles respiratoires. Ainsi, la survenue d'une hypertension pulmonaire associée à une hypoxémie, une chute de la DLco et la présence d'anomalies radiologiques chez un patient traité par chimiothérapie doit faire évoquer de principe la survenue d'une MVOP. Le pronostic de la MVOP étant sévère et les options thérapeutiques limitées, la plupart de ces patients sont décédés d'insuffisance cardiaque droite. En effet, le traitement de référence de la MVOP reste actuellement la transplantation pulmonaire, mais celle-ci n'est pas envisageable pour des patients aux antécédents récents de cancers.

En conclusion, les cliniciens amenés à prescrire des chimiothérapies, en particulier la MMC, doivent avoir connaissance de cette complication rare mais mettant en jeu le pronostic vital des patients. Le diagnostic de MVOP est particulièrement difficile, et l'association d'une hypertension pulmonaire, d'images radiologiques (lignes septales, nodules flous, adénopathies médiastinales), d'une hypoxémie associée à un trouble de diffusion (DLco) doit faire évoquer ce diagnostic afin d'orienter les patients précocement vers un centre du réseau français de l'HTAP (<http://www.reseau-htap.fr/>).

Remerciements : nous remercions l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui a financé le programme VIGIAPATH, ainsi que le Réseau français de l'HTAP pour la communication des cas déclarés au sein de leurs régions.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46(4):903-75.
- [2] Montani D, Lau EM, Dorfmüller P, Girerd B, Jaïs X, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2016;47(5):1518-34.
- [3] Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014;46(1):65-9.
- [4] Montani D, Lau EM, Descatha A, Jaïs X, Savale L, Andujar P, et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2015;46(6):1721-31.
- [5] Ranchoux B, Günther S, Quarck R, Chaumais M-C, Dorfmüller P, Antigny F, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol* 2015;185(2):356-71.
- [6] Perros F, Günther S, Ranchoux B, Godinas L, Antigny F, Chaumais M-C, et al. Mitomycin-induced pulmonary veno-occlusive disease: evidence from human disease and animal models. *Circulation* 2015;132(9):834-47.
- [7] Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl. 3):iii10-20.
- [8] Belge C, Quarck R, Delcroix M. Letter by Belge et al. regarding article, "Mitomycin-Induced Pulmonary Veno-Occlusive Disease: Evidence From Human Disease and Animal Models.". *Circulation* 2016;133(14):e591.

- [9] Koyama M, Yano T, Kikuchi K, Mizuno M, Nagano N, Hashimoto A, et al. Favorable response to an endothelin receptor antagonist in mitomycin-induced pulmonary veno-occlusive disease with pulmonary capillary hemangiomatosis. *Int J Cardiol* 2016;212:245-7.

David Montani^{1,2,3}, Marie-Camille Chaumais^{3,4,5}, Andrei Seferian^{1,2,3}, Marc Humbert^{1,2,3}

¹Université Paris-Sud, université Paris-Saclay, faculté de médecine, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre, France

²Hôpital de Bicêtre, AP-HP, centre de référence de l'hypertension pulmonaire sévère, département hospitalo-universitaire (DHU) thorax innovation (Torino), service de pneumologie, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre, France

³University Paris-Sud, centre chirurgical Marie-Lannelongue, Inserm, laboratoire d'excellence (LabEx) en recherche sur le médicament et l'innovation thérapeutique (LERMIT), UMR-S999, 133, avenue de la Résistance, 92350 Le Plessis Robinson, France

⁴Hôpital Antoine-Béclère, AP-HP, service de pharmacie, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92140 Clamart, France

⁵University Paris-Sud, faculté de pharmacie, 5, rue Jean-Baptiste-Clément, 92290 Chateaufort-Malabry, France

Correspondance : David Montani, Hôpital de Bicêtre, AP-HP, centre de référence de l'hypertension pulmonaire sévère, département hospitalo-universitaire (DHU) thorax innovation (Torino), service de pneumologie, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre, France
david.montani@aphp.fr

Reçu le 15 septembre 2016

Accepté le 13 octobre 2016

Disponible sur internet le :
21 novembre 2016

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.10.012>

© 2016 Société Française du Cancer. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

β-caténine et tumeurs desmoïdes : le biomarqueur idéal ?



β-catenin and desmoid tumors: The ideal biomarker?

Keywords Biomarker; CTNNB1; Beta-catenin; Desmoid tumor

Mots clés Tumeur desmoïde ; Fibromatose agressive ; Béta-caténine ; APC

À l'ère de la médecine personnalisée, la prise en charge des tumeurs conjonctives offre des modèles d'études quasi caricaturaux, comme en témoignent, par exemple, les tumeurs gastro-intestinales et les différentes mutations de c-Kit et PDGFRα. Un autre modèle moins connu, tout à fait passionnant est celui des tumeurs desmoïdes ou fibromatoses agressives. Les tumeurs desmoïdes sont des proliférations fibroblastiques rares, infiltrantes et invasives des tissus mous (environ 250 cas par an en France), sans potentiel métastatique, avec un risque majeur de récurrence après chirurgie [1,2]. Ces tumeurs sont sources de douleurs [3] et d'impotence fonctionnelle ; et peuvent même mettre en jeu le pronostic vital pour certaines localisations, comme les formes mésentériques. L'évolution de ces tumeurs est imprévisible avec environ un tiers de stabilité spontanée, un tiers de régression (parfois complète) spontanée et un tiers de progression [1,2]. Il existe 2 cadres étiologiques : les tumeurs desmoïdes associées à la polyposse adénomateuse familiale (15 % des cas ?) et les formes sporadiques associées alors à une mutation somatique de l'exon 3 du gène *CTNNB1*, codant la β-caténine [1,2]. Les formes sporadiques sont essentiellement localisées au niveau des membres et la paroi abdominale ; les formes associées à la polyposse adénomateuse familiale sont typiquement mésentériques et intra-abdominales [1,2]. La lecture de la littérature fait apparaître la β-caténine, comme un biomarqueur quasi-idéal : phénomène initial dans l'oncogénèse, marqueur diagnostique, pronostique/prédictif et cible thérapeutique.

Accumulation nucléaire de la β-caténine : phénomène oncogénique initial ?

Les tumeurs desmoïdes sont des tumeurs à profil « génomique plat » dans la très grande majorité des cas et les 2 anomalies récurrentes observées sont soit la mutation germinale d'APC (dans le cadre de la polyposse adénomateuse familiale) soit la mutation somatique de *CTNNB1* ; les deux anomalies semblent

mutuellement exclusives [4-7]. La β-caténine participe de manière complexe à la prolifération, la mobilité et l'adhésion cellulaire, notamment sous le contrôle des voies Wnt et Notch [4]. Il est observé dans les tumeurs desmoïdes une accumulation nucléaire de la β-caténine. L'accumulation nucléaire de la β-caténine interagit avec des complexes protéiques promoteurs comme *transducin beta-like protein 1* (TBL1/TBLR1) qui stimulent à leur tour la transcription de facteurs de prolifération cellulaire (comme S100A4 ou CTHRC1) [5]. Dans les cas sporadiques, au moins 3 mutations de l'exon 3 de *CTNNB1* ont été décrites : T41A, S45F, S45P [6,7]. Ces hot-spots correspondent à des sites de phosphorylation de la β-caténine, nécessaires à la reconnaissance par la protéine APC, cette interaction APC/β-caténine permet normalement la dégradation de la β-caténine par le protéasome. Ces mutations induisent donc l'accumulation nucléaire de la β-caténine par défaut de dégradation. Dans la polyposse adénomateuse familiale les mutations germinales d'APC sont elles aussi associées à un déficit de dégradation de la β-caténine et son accumulation nucléaire. À partir de ce scénario mécanistique assez simple découlent différentes applications cliniques.

Les mutations de la β-caténine : marqueur diagnostique quasi-parfait ?

Le diagnostic des tumeurs conjonctives est difficile. L'accumulation de la β-caténine observée en immuno-histochimie est un bon marqueur diagnostique des tumeurs desmoïdes. Dans 92-98 % des cas environ, on observe une accumulation nucléaire de la β-caténine [8]. Toutefois, ce marquage n'est pas spécifique et sa sensibilité est dépendante du clone utilisé. Ainsi pour d'autres proliférations tumorales à cellules fusiformes constituant un diagnostic différentiel, il n'y a pas d'accumulation nucléaire mais parfois une accumulation cytoplasmique de β-caténine [9]. La mise en évidence d'une des mutations de l'exon 3 de *CTNNB1* est typique des tumeurs desmoïdes sporadiques [10]. Aucune mutation de *CTNNB1* n'a été observée pour 191 tumeurs conjonctives à cellules fusiformes qui auraient pu être confondues avec une tumeur desmoïde [11]. Ainsi, les recommandations nationales actuelles, notamment dans le cadre du Réseau de référence en pathologie des sarcomes des tissus mous et des viscères (réseau RRePS, labellisé par l'INCA) sont de confirmer ce diagnostic par la recherche systématique de la mutation de l'exon 3 du gène *CTNNB1*.

Profil de mutation de CTNNB1 : marqueur prédictif quasi-parfait ?

Pendant longtemps les tumeurs desmoïdes ont été traitées par chirurgie première, mais la fréquence importante des rechutes

locorégionales (40 à 60 %) a amené à proposer en 1^{er} lieu une autre approche : la surveillance active, avec traitement des tumeurs évolutives (traitements plutôt médicaux d'ailleurs) [2]. La nature de la mutation de CTNNB1 semble pronostique de la récurrence locale après chirurgie [12,13]. Ainsi la mutation S45F, qui représente un tiers des mutations de CTNNB1 est associée à un excès de récurrence postopératoire par rapport aux autres formes de la maladie. Dans l'étude de Colombo et al., la survie sans récurrence à 5 ans est de 45 % en cas de mutation S45F contre 91 % pour les mutations T41A et S45P [12]. Ces résultats ont été confirmés par d'autres équipes [14]. L'étape suivante serait logiquement de valider ces données de manière prospective et d'évaluer dans le cadre d'un essai une approche chirurgicale pour les tumeurs « non-S45F ».

Profil de mutation de CTNNB1 : un marqueur prédictif ?

Lorsqu'une tumeur desmoïde augmente de taille significativement différents traitements médicaux sont proposés (anti-inflammatoires non stéroïdiens, anti-estrogènes, imatinib ou autres inhibiteurs de tyrosine kinase, voire chimiothérapie conventionnelle ou métronomique), avec des niveaux de preuve assez limités et parfois un certain rationnel biologique (cf. inhibition de S100A4 par le sulindac ou le tamoxifène). Là encore, le type de mutation de CTNNB1 semble être déterminant. Les patients avec tumeurs « S45F » répondent moins bien aux anti-inflammatoires stéroïdiens [15] ou à l'imatinib [16].

L'accumulation nucléaire de β -caténine : cible thérapeutique ?

Le tegatrabetan (BC-2059) est une substance capable de favoriser la dégradation de la β -caténine et qui semble bloquer l'interaction β -caténine/TBL1 et fait empêcher la traduction des facteurs stimulant la prolifération cellulaire. Les études in vitro montreraient bien une apoptose des cellules de tumeurs desmoïdes mises en culture et exposées au tegatrabetan. Une étude de phase I/II est envisagée.

Au-delà de cette action directe, d'autres molécules en cours de développement et agissant indirectement sur la β -caténine sont en cours d'évaluation chez des patients atteints de tumeurs desmoïdes. Il s'agit de molécules agissant sur la voie Notch, et notamment les inhibiteurs de gamma-sécrétases. Une étude de phase I a montré des réponses objectives (5 patients/7) sous l'inhibiteur de gamma-sécrétase, PF-03084014 [17].

Un modèle (trop) simple ?

Le modèle est sûrement plus complexe qu'il n'y paraît. En effet, plusieurs questions se posent et certains éléments récemment publiés peuvent laisser perplexes. La mutation de CTNNB1 est-elle l'élément oncogénique initial des formes sporadiques de tumeurs desmoïdes ? De manière toute récente il a été rapporté des cas de patients avec tumeurs desmoïdes multiples, mais avec des mutations différentes de CTNNB1. Ceci suggère d'abord

une hétérogénéité clonale et que probablement la survenue d'une mutation de CTNNB1 apporte à la tumeur un avantage sélectif. Il s'agit donc probablement d'un événement très précoce mais pas inaugural [18]. Les mutations germinales l'APC et somatiques de CTNNB1 sont-elles mutuellement exclusives ? A priori, sur les données disponibles cela semble être le cas. La question est d'importance car le diagnostic d'une tumeur desmoïde peut être l'événement amenant au diagnostic d'une polyposse familiale méconnue, peut-être pauci-polyposique, avec toutes ses conséquences (conseil génétique, coloscopie de dépistage, chirurgie préventive du cancer colique...). Les tumeurs sans mutation identifiable d'APC et de CTNNB1 sont-elles des tumeurs desmoïdes ? En effet, 5 % des tumeurs desmoïdes sembleraient dépourvues des 2 mutations initialement décrites [6]. S'agit-il vraiment de tumeurs desmoïdes ou de pathologies très proches d'un point de vue morphologique. D'autres anomalies moins fréquentes sont-elles associées aux tumeurs desmoïdes ? Des mutations rares de CTNNB1 ont été décrites récemment (A39V, S45C et D32G) [6,18]. D'autres anomalies affectant la voie wnt ont été décrites pour des tumeurs desmoïdes sans mutation d'APC et de CTNNB1, comme la perte d'APC, la perte du chromosome 6 ou des mutations de BMI1, un inhibiteur de la voie wnt [7].

En l'espace d'une dizaine d'années les connaissances autour de la physiopathologie de cette tumeur ont fait des progrès tout à fait impressionnants, jusqu'à l'émergence de traitements ciblés. Les causes de cette tumeur, notamment le lien avec un traumatisme initial, restent à mieux comprendre. De manière pratique, en France, les réseaux RREPS et NETSARC labellisés par l'Institut National du Cancer permettent l'accès à l'analyse des mutations de la β -caténine et l'accès à des réunions de concertation pluridisciplinaires ayant une expertise concernant la prise en charge de ces maladies (cf. <https://netsarc.sarcomabcb.org/>, <https://rreps.sarcomabcb.org/>).

Déclaration de liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Penel N, Coindre JM, Bonvalot S, Italiano A, Neuville A, Le Cesne A, et al. Management of desmoid tumours: a nationwide survey of labelled reference centre networks in France. *Eur J Cancer* 2016;58:90–6.
- [2] Gronchi A, Colombo C, Le Péchoux C, Dei Tos AP, Le Cesne A, Marrari A, et al. Sporadic desmoid-type fibromatosis: a stepwise approach to a non metastasising neoplasm – a position paper from the Italian and French Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2014;25:578–83.
- [3] Rigaux P, Lefebvre-Kuntz D, Penel N. "SOS Desmoïde". Pain burden in desmoid tumor patients: a survey of the French Advocacy Group SOS Desmoid. *Bull Cancer* 2015;102:213–6.
- [4] Cheon SS, Cheah AY, Turley S, Nadesan P, Poon R, Clevers H, et al. Beta-catenin stabilization dysregulates mesenchymal cell proliferation, motility, and invasiveness and causes aggressive fibromatosis and hyperplastic cutaneous wounds. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(10):6973–8.

- [5] Li J, Wang CY. TBL1-TBLR1 and beta-catenin recruit each other to Wnt target-gene promoter for transcription activation and oncogenesis. *Nat Cell Biol* 2008;10:160-9.
- [6] Salas S, Chibon F, Noguchi T, Terrier P, Ranchere-Vince D, Lagarde P, et al. Molecular characterization by array comparative genomic hybridization and DNA sequencing of 194 desmoid tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49:560-8.
- [7] Crago AM, Chmielecki J, Rosenberg M, O'Connor R, Byrne C, Wilder FG, et al. Near universal detection of alterations in CTNNB1 and Wnt pathway regulators in desmoid-type fibromatosis by whole-exome sequencing and genomic analysis. *Genes Chromosomes Cancer* 2015;54:606-15.
- [8] Huss S, Nehles J, Binot E, Wardelmann E, Mittler J, Kleine MA, et al. β-catenin (CTNNB1) mutations and clinicopathological features of mesenteric desmoid-type fibromatosis. *Histopathology* 2013;62:294-304.
- [9] Bhattacharya B, Dilworth HP, Iacobuzio-Donahue C, Ricci F, Weber K, et al. Nuclear beta-catenin expression distinguishes deep fibromatosis from other benign and malignant fibroblastic and myofibroblastic lesions. *Am J Surg Pathol* 2005;29:653-9.
- [10] Dômont J, Salas S, Lacroix L, Brouste V, Saulnier P, Terrier P, et al. High frequency of beta-catenin heterozygous mutations in extra-abdominal fibromatosis: a potential molecular tool for disease management. *Br J Cancer* 2010;102:1032-6.
- [11] Le Guellec S, Soubeyran I, Rochoix P, Filleron T, Neuville A, Hostein I, et al. CTNNB1 mutation analysis is a useful tool for the diagnosis of desmoid tumors: a study of 260 desmoid tumors and 191 potential morphologic mimics. *Mod Pathol* 2012;25:1551-8.
- [12] Colombo C, Miceli R, Lazar AJ, Perrone F, Pollock RE, Le Cesne A, et al. CTNNB1 45F mutation is a molecular prognosticator of increased post-operative primary desmoid tumor recurrence: an independent, multicenter validation study. *Cancer* 2013;119:3696-702.
- [13] Lazar AJ, Tuvin D, Hajibashi S, Habeeb S, Bolshakov S, Mayordomo-Aranda E, et al. Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. *Am J Pathol* 2008;173:1518-27.
- [14] Van Broekhoven DL, Verhoef C, Grünhagen DJ, Van Gorp JM, den Bakker MA, Hinrichs JW, et al. Prognostic value of CTNNB1 gene mutation in primary sporadic aggressive fibromatosis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1464-70.
- [15] Hamada S, Futamura N, Ikuta K, Urakawa H, Kozawa E, Ishiguro N, et al. CTNNB1 S45F mutation predicts poor efficacy of meloxicam treatment for desmoid tumors: a pilot study. *PLoS One* 2014;9:e96391.
- [16] Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P, Bauer S, Hohenberger P, Haller F. Correlation of CTNNB1 mutation status with progression arrest rate in RECIST progressive desmoid-type fibromatosis treated with imatinib: translational research results from a phase 2 study of the German interdisciplinary Sarcoma Group (GISG-01). *Ann Surg Oncol* 2016;23:1924-7.
- [17] Messersmith WA, Shapiro GI, Cleary JM, Jimeno A, Dasari A, Huang B, et al. A phase I, dose-finding study in patients with advanced solid malignancies of the oral gamma-secretase inhibitor PF-03084014. *Clin Cancer Res* 2015;21:60-7.
- [18] Doyen J, Duranton-Tanneur V, Hostein I, Karanian-Philippe M, Chevreau C, Breibach F, et al. Spatio-temporal genetic heterogeneity of CTNNB1 mutations in sporadic desmoid type fibromatosis lesions. *Virchows Arch* 2016;468:369-74.

Nicolas Penel

Centre Oscar-Lambret, département de cancérologie générale, 3, rue F-Combemale, 59020 Lille, France

n-penel@o-lambret.fr

Reçu le 24 octobre 2016

Accepté le 26 novembre 2016

Disponible sur internet le :
20 décembre 2016

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.11.019>

© 2016 Société Française du Cancer. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.



CrossMark

Incidence et facteurs de risque de l'encéphalopathie à l'ifosfamide chez les patients suivis pour un sarcome

Natacha Stern¹, Ilyes Sakji², Anne-Sophie Defachelles³, Cyril Lervat³, Thomas Ryckewaert¹, Guillaume Marliot², Charlotte Peugniez¹, Dominique Deplanque⁵, Nicolas Penel^{1,4}

Reçu le 22 janvier 2016
Reçu sous la forme révisée le 26 août 2016
Accepté le 9 novembre 2016
Disponible sur internet le : 13 décembre 2016

1. Centre Oscar-Lambret, département d'oncologie médicale, 3, rue Combemale, 59020 Lille cedex, France
2. Service de pharmacie, centre Oscar-Lambret, 3, rue Combemale, 59020 Lille cedex, France
3. Centre Oscar-Lambret, unité de pédiatrie, 3, rue Combemale, 59020 Lille cedex, France
4. CHRU de Lille, SIRIC OncoLille, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France
5. CHU de Lille, University Lille, Inserm, U1171 – Degenerative & vascular cognitive disorders, 59000 Lille, France

Correspondance :

Nicolas Penel, centre Oscar-Lambret, département d'oncologie médicale, 3, rue Combemale, 59020 Lille cedex, France.
n-penel@o-lambret.fr

Mots clés

Encéphalopathie
Ifosfamide
Sarcome
Toxicité

Résumé

Contexte > L'ifosfamide est une des principales molécules utilisées dans le traitement des sarcomes. L'encéphalopathie à l'ifosfamide (EI) est un événement indésirable rare mais grave, dont les facteurs de risque sont mal connus.

Méthodes > Nous avons conduit une étude rétrospective unicentrique, dont les objectifs étaient de préciser la fréquence et les facteurs de risque de l'EI lors des deux premiers cycles d'ifosfamide, chez les patients traités pour un sarcome. Étaient analysés les données cliniques, biologiques, tumorales et le protocole de chimiothérapie.

Résultats > De septembre 2008 à novembre 2013, 187 patients étaient inclus, 8 cas d'EI étaient identifiés, soit une fréquence de 4,2 % (IC95 % : 1,8–8,2). L'âge médian était de 27 ans (extrêmes : 0–78). En analyse univariée, les facteurs de risque d'EI étaient un score OMS ≥ 2 (OR = 9,52 [IC95 % : 2,38–38,80]), l'hypoalbuminémie ≤ 36 g/L (OR = 9,79 [IC95 % : 1,19–80,26]), l'atteinte neuro-méningée (OR = 13,20 [IC95 % : 2,76–63,19]) et une administration de l'ifosfamide fractionnée sur 4 ou 5 jours (OR = 6,00 [IC95 % : 1,40–25,60]). En analyse multivariée, les facteurs de risque d'EI étaient un score OMS ≥ 2 (OR = 16,00 [IC95 % : 2,80–67,00]), une atteinte neuro-méningée (OR = 23,56 [IC95 % : 2,01–456,80]) et une administration de l'ifosfamide fractionnée sur 4 ou 5 jours (OR = 57,45 [IC95 % : 1,66–35,00]).

Conclusion > L'ifosfamide doit être délivré avec précaution en cas d'altération de l'état général. Un fractionnement sur 4 ou 5 jours et une atteinte neuro-méningée semblent associés à une augmentation du risque d'EI.

Keywords

Encephalopathy

Ifosfamide

Sarcoma

Toxicity

■ Summary

Incidence and risk factors for ifosfamide-related encephalopathy in sarcoma patients

Context > Ifosfamide remains one of the major cytotoxic drugs for sarcoma management. Ifosfamide-related encephalopathy (IRE) is a rare but severe adverse event, without clearly identified risk factors.

Method > We have carried out a single-center, retrospective study to assess the occurrence and the risk factors for IRE after the two first cycles of chemotherapy. We have collected the data-describing patients, biological data, tumors characteristics (histology, leptomeningeal metastasis) and ifosfamide administration modalities.

Results > From September 2008 to November 2013, we have identified 8 IRE out of 187 patients (4.2% [CI95%: 1.8–8.2]). The median age was 27 (0–78). Histologies were adult soft tissue sarcomas (78 patients), osteosarcoma (48), ewing sarcoma (41) and rhabdomyosarcoma (26). Most of factors were not associated with IRE. Only 8 patients have received aprepitant, none of them experienced IRE. Under univariate analysis, the risk factors for IRE were: PS ≥ 2 (OR = 9.52 [CI95%: 2.38–38.80]), albumin ≤ 36 g/L (OR = 9.79 [CI95%: 1.19–80.26]), leptomeningeal metastasis (OR = 13.20 [CI95%: 2.76–63.19]), 4 or 5 successive days of ifosfamide administration (OR = 6.00 [CI95%: 1.40–25.60]). Under multivariate analysis, the risk factors for IE were: PS ≥ 2 (OR = 16.00 [CI95%: 2.80–67.00]), leptomeningeal metastasis (OR = 23.56 [CI95%: 2.01–456.80]) and 4 or 5 days of ifosfamide administration (OR = 57.45 [CI95%: 1.66–35.00]).

Conclusion > Ifosfamide administration must be given with caution in patients with poor performance status. A 4 to 5 days fractioned ifosfamide and leptomeningeal metastasis seems associated with increased risk for IRE, whatever the total administered dose.

Introduction

L'ifosfamide est un agent alkylant qui appartient à la famille des oxazaphosphorines, dérivé de la moutarde azotée. C'est un des principaux médicaments utilisé dans le traitement des sarcomes, à la fois en situation (néo)adjuvante et en phase métastatique. Les toxicités spécifiques de l'ifosfamide sont d'une part urologique, avec la survenue de cystite hémorragique, prévenue par l'administration d'uromitexan, et d'autre part neurologique avec la survenue d'encéphalopathie à l'ifosfamide (EI).

Il n'existe pas de définition exacte de l'EI. On lui attribue généralement tout événement neuropsychiatrique survenant pendant ou au décours de la perfusion d'ifosfamide [1]. Le mécanisme de l'EI étant mal connu, l'hypothèse principale est l'accumulation d'un produit de dégradation de l'ifosfamide, le chloroacétaldéhyde (CAA) et un métabolite aux effets neurotoxiques [2,3].

Cette encéphalopathie a été décrite pour la première fois par l'équipe de Danesh en 1989 [4]. L'incidence de l'EI est très variable dans la littérature, décrite entre 10 à 60 % [5], mais ces études portent sur des populations variées et de ce fait peu comparables entre elles. Plusieurs facteurs de risque ont été discutés dans la littérature, le plus souvent l'insuffisance rénale, l'hypoalbuminémie, l'administration antérieure de cisplatine, l'administration concomitante d'aprepitant [1,6–11] ...

Néanmoins. Il existe très peu d'analyses multivariées. Les études portent le plus souvent sur des effectifs faibles, et il n'existe donc à ce jour pas de facteurs de risque clairement identifiés. Différents antidotes ont été testés, le plus connu étant le bleu de méthylène (BM), dont le mécanisme est encore mal élucidé : il agirait comme un accepteur d'électrons et corrigerait la respiration mitochondriale ; et par ailleurs, il inhibe la monoamine oxydase extra-hépatique et inhibe ainsi la formation de CAA. L'objectif de notre étude est de préciser l'incidence et les facteurs de risque de l'EI chez les patients suivis pour un sarcome.

Matériels et méthodes

Méthodologie et données collectées

Il s'agit d'une étude rétrospective unicentrique réalisée au centre Oscar-Lambret à Lille. Les EI survenant préférentiellement lors des premières injections d'ifosfamide, seules les deux premières cures d'ifosfamide ont été analysées.

Les données collectées puis analysées étaient celles déjà décrites dans la littérature : des données cliniques (l'âge, le poids, l'état général selon le score OMS), des données biologiques (la fonction rénale, la fonction nutritionnelle [albumine, préalbumine], la fonction hépatique), la prise d'autres médicaments (benzodiazépines, la morphine), l'histologie tumorale et la

présence de métastases neuro-méningées ainsi que les données propres au protocole de chimiothérapie (la dose d'ifosfamide, le fractionnement, la durée de perfusion, la présence de traitement associé comme l'aprépitant, les corticoides, l'association à d'autres molécules de chimiothérapie).

Étaient inclus les patients suivis pour un sarcome au centre Oscar-Lambret et recevant de l'ifosfamide entre septembre 2008 et novembre 2013. Étaient exclus les patients ayant reçu de l'ifosfamide par le passé, et les patients suivis pour une autre tumeur qu'un sarcome. Il n'y avait pas de limite d'âge dans notre étude.

Définition de l'événement d'intérêt

Était considérée comme un cas potentiel d'EI toute manifestation neurologique ou psychiatrique nouvelle apparue pendant ou au décours de la perfusion d'ifosfamide.

La sévérité de l'EI a été établie selon l'échelle du National Cancer Institute version 4.0.

L'analyse étant rétrospective, les cas d'EI étaient cotés de la façon suivante : soit l'EI était gradée dans le dossier, le grade était alors conservé, soit lorsque la description de la symptomatologie clinique le permettait et le grade était déduit rétrospectivement.

Analyses statistiques

Les caractéristiques des patients sont présentées avec les méthodes classiques de la statistique descriptive : fréquences pour les variables catégorielles, médianes et valeurs extrêmes ; moyennes et déviations standards pour les variables continues. Des seuils ont été fixés pour les variables continues, soit à partir des médianes mesurées, soit à partir des valeurs cliniquement pertinentes. Les facteurs de risque ont été recherchés par le calcul des risques relatifs et de leurs intervalles de confiance à 95 % par la méthode exacte. Une analyse de sensibilité a été réalisée sur les cas suspectés d'EI, avec une analyse univariée puis multivariée des facteurs de risque. L'analyse a été réalisée en utilisant le logiciel Stata 13.1 (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software : Release 13. College Station, Tx : StataCorp LP).

Résultats

Entre septembre 2008 et novembre 2013, 241 patients ont reçu de l'ifosfamide au centre Oscar-Lambret et 187 patients éligibles ont été inclus dans notre étude (les 54 patients exclus étaient soit suivis pour une autre pathologie qu'un sarcome, soit avait déjà reçu de l'ifosfamide par le passé). L'âge médian était de 27 ans (extrêmes : 0-78). Il existait une légère prédominance féminine avec 57,8 % de femme. Au total, 7,7 % des patients présentaient une altération de l'état général avec un score OMS ≥ 2 et 1,1 % des patients présentaient une atteinte neuro-méningée.

Dans cette étude, 41,7 % des patients étaient suivis pour un sarcome des tissus mous, 22,4 % des patients présentaient un ostéosarcome, 21,9 % des patients étaient suivis pour un

sarcome d'Ewing et 13,9 % des patients présentaient un rhabdomyosarcome.

Tous les patients de notre étude avaient une fonction rénale normale, 47,1 % des patients présentaient une hypoalbuminémie (≤ 36 g/L), 40,5 % des patients présentaient une hypoprotidémie (< 66 g/L) et 10,9 % des patients présentaient une cytolyse supérieure à deux fois la normale.

Nous avons retrouvé 8 cas suspects d'EI dans notre cohorte. Dans 4 cas, nous disposons de la description de la sémiologie observée. Il s'agissait principalement d'EI de grade 3 (2 cas d'EI de grade 1, 1 cas de grade 2, 3 cas de grade 3 et 2 cas non décrit). Un patient a présenté des hallucinations auditives, un des hallucinations visuelles, un patient a présenté un ralentissement psychomoteur et le dernier un accès hypomaniaque.

Toutes les EI sont survenues lors de la première cure, et un patient a récidivé lors de la deuxième cure. Par ailleurs, 3 patients ont reçu un traitement antidote par BM, permettant une régression complète des symptômes dans 2 cas et une régression partielle des symptômes dans 1 cas. En traitement curatif, le BM était utilisé à raison de 50 mg intraveineuse toutes les 4 heures jusqu'à régression des symptômes ; en prévention secondaire, il était administré à raison de 50 mg toutes les 6 heures 24 heures après la fin de l'administration de l'ifosfamide.

L'analyse univariée a montré que les facteurs associés à une augmentation du risque d'EI étaient : le score OMS ≥ 2 (OR = 9,52 [IC95 % 2,38-38,80]), l'hypo-albuminémie (OR = 9,79 [IC95 % 1,19-80,26]), le fractionnement de l'ifosfamide sur 4 à 5 jours (OR = 6,00 [IC95 % 1,40-25,60]), une histologie à type d'ostéosarcome ou de rhabdomyosarcome (OR = 5,25 [IC95 % 1,09-25,29]) et la présence d'une atteinte neuro-méningée (OR = 13,20 [IC95 % 2,76-63,19]). Tous les autres facteurs de risque étudiés n'étaient pas significatifs en analyse univariée. Nous n'avons pas retrouvé d'association entre la prise d'aprépitant et la survenue d'une EI (*tableau I*). L'analyse multivariée des facteurs de risque a révélé que l'augmentation du risque d'EI était significativement augmenté lorsque le score OMS était ≥ 2 (OR = 16,00 [IC95 % 2,80-67,00]), le fractionnement de l'ifosfamide effectué sur 4 à 5 jours (OR = 57,45 [IC95 % 1,66-35,00]) et qu'il existait une atteinte neuro-méningée (OR = 23,56 [IC95 % 2,01-456,80]) (*tableau II*).

Discussion

Dans une population de 187 patients traités par ifosfamide, nous avons retrouvé une fréquence d'EI de 4,2 % avec pour possibles facteurs de risque l'altération de l'état général, le fractionnement des doses d'ifosfamide et l'existence d'une atteinte neuro-méningée.

À notre connaissance, ces résultats sont issus de la plus importante série de patients suivis pour un sarcome avec 187 patients inclus. La fréquence d'EI retrouvée ici est plutôt inférieure à celle

TABLEAU I

Analyse univariée des facteurs de risque d'encéphalopathie à l'ifosfamide

Facteur de risque	OR	IC95 %
OMS 2-3	9,52	2,38-38,80
Atteinte neuro-méningée	13,202	76-63,19
Hypoalbuminémie	9,79	1,19-80,26
Histologie ostéosarcome ou rhabdomyosarcome	5,25	1,09-25,29
Fractionnement sur 4-5 jours	6,00	1,40-25,60
Sexe féminin vs. masculin	1,22	0,30-4,95
Âge ≤ 30 vs. > 30 ans	1,17	0,30-4,95
Cytolyse > 2 vs. N	2,70	0,59-12,41
Administration antérieure de cisplatine	0,21	0,14-10,19
Administration concomitante d'étoposide	1,97	0,48-8,14
Prise concomitante de morphine	2,65	0,60-11,72
Prise concomitante de benzodiazépines ou apparentés	2,47	0,53-11,59
Prise d'aprépitant	2,05	0,23-17,99
Doses de chimiothérapie		
Quotidienne (< 3 vs. ≥ 3 g/L)	2,60	0,60-11,27
Cumulée (< 7 vs. ≥ 7 g/L)	3,00	0,62-14,45
Volume de dilution (< 500 vs. ≥ 500 mL)	1,17	0,27-5,06
Durée de la perfusion (< 4 vs. ≥ 4 h)	1,00	0,12-8,38

classiquement décrite dans la littérature (tableau III). Nous avons différentes hypothèses pour expliquer cette faible fréquence des EI dans notre série :

- l'ifosfamide n'ayant été prescrit que dans deux services, peu de praticiens étaient impliqués d'où des pratiques

TABLEAU II

Analyse multivariée des facteurs de risque d'encéphalopathie à l'ifosfamide

Facteur de risque	OR	IC95 %
OMS 2-3	16,00	2,80-67,00
Atteinte neuro-méningée	23,56	2,01-456,80
Fractionnement sur 4 ou 5 jours	57,45	1,66-35,00
Hypo-albuminémie	7,71	0,89-78,12
Histologie ostéosarcome ou rhabdomyosarcome	2,67	0,67-6,56
Doxorubicine associée	0,42	0,03-1,28

TABLEAU III

Fréquence des encéphalopathies à l'ifosfamide au travers de la littérature

Référence	n	Fréquence
Notre étude	187	4,40 %
Meanwell et al. [13]	77	9,00 %
Lo et al. [11]	337	11,00 %
Szabatura et al. [7]	200	14,50 %
David et Picus [6]	237	16,00 %
Howell et al. [8]	25	18,00 %
Tajinoet al. [1]	61	18,00 %
Curtin et al. [14]	23	26,00 %
Rieger et al. [15]	60	26,60 %
Martin-Liberal et al. [16]	35	31,40 %

relativement homogènes avec notamment l'absence de prescription d'aprépitant ;

- une partie des patients ont reçu l'ifosfamide sur 24 heures puis ont quitté le service hospitalier, l'apparition des symptômes pouvant être décalée, il existe possiblement une sous-déclaration de cet événement ;
- notre étude étant rétrospective, un biais d'information est également possible. À l'image de ce qui a déjà été publié par ailleurs, le caractère assez large de la définition du diagnostic d'encéphalopathie pourrait éventuellement faire discuter une surestimation du nombre de ces complications. Il convient toutefois de noter que la fréquence rapportée ici correspond à celle très récemment retrouvée par l'équipe de Filhon et al. et reflète ainsi probablement la fréquence réelle de l'EI dans notre centre [12].

L'analyse des facteurs de risque est quant à elle à prendre avec précaution étant donné le peu de cas d'EI dans notre étude, comme en témoignent les importants intervalles de confiance. Parmi les facteurs de risque retrouvés, l'altération de l'état général tient une place particulière avec un OR de 16. Ce facteur de risque avait également été décrit dans l'étude de Lo et al. [11]. Les autres facteurs de risque retrouvés sont le fractionnement de l'ifosfamide sur 4 à 5 jours, ainsi que la présence d'une atteinte neuro-méningée. Ces facteurs n'avaient à notre connaissance pas encore été décrits dans la littérature. Il reste néanmoins assez légitime que la présence d'une atteinte neuro-méningée préalable puisse favoriser la survenue d'une symptomatologie neuropsychiatrique.

Pour ce qui est du traitement de cette complication, il n'existe actuellement aucune recommandation nationale, au mieux certains référentiels régionaux préconisent l'administration de

BM comme antidote. De même, il n'existe aucune recommandation nationale quant à la réintroduction de l'ifosfamide, il s'agit le plus souvent d'une décision basée sur la balance bénéfice-risque en tenant compte des différentes alternatives thérapeutiques possibles pour le patient.

D'un point de vue pharmacologique, il reste possible que cette complication résulte de l'accumulation d'un produit de dégradation de l'ifosfamide, le chloroacétaldéhyde et un métabolite aux effets neurotoxiques [2,3]. Cette hypothèse semble d'autant plus d'actualité qu'il existe deux formes d'ifosfamide actuellement commercialisées en France : la forme Holoxan[®], la plus ancienne, et la forme ifosfamide EG[®] qui a eu son AMM en 2005, forme qui n'est disponible dans notre établissement que depuis mai 2015. Il a été suggéré récemment que cette nouvelle forme soit moins stable et qu'elle puisse être plus souvent responsable d'EI comme cela a été suggéré par Filhon et al. qui retrouve une fréquence d'EI de 4,3 % avec l'Holoxan[®] contre 21,1 % avec la forme Ifosfamide EG[®] [12]. Tous les patients de notre étude ont reçu

de l'Holoxan[®], ce qui explique peut-être la fréquence assez basse retrouvée. Dans l'hypothèse où l'Ifosfamide EG[®] serait responsable d'une recrudescence des cas d'EI depuis sa mise sur le marché, une enquête de pharmacovigilance a été ouverte en mars 2015.

Conclusion

L'ifosfamide doit être administré avec précaution chez les patients présentant une altération de l'état général avec un score OMS ≥ 2 . Un autre facteur de risque semblerait être la forme pharmaceutique d'ifosfamide utilisée : il y aurait une augmentation des cas d'EI depuis la mise sur le marché de la forme Ifosfamide EG[®]. Une enquête nationale de pharmacovigilance s'est récemment ouverte qui permettra de préciser les facteurs de risque permettant éventuellement de mieux prédire cette complication.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Tajino T, Kikuchi S, Yamada H, Takeda A, Konno S. Ifosfamide encephalopathy associated with chemotherapy for musculoskeletal sarcomas: incidence, severity and risk factors. *J Orthop Sci* 2010;15:104-11.
- [2] Shin YJ, Kim JY, Moon JW, You RM, Park JY, et al. Fatal Ifosfamide-induced metabolic encephalopathy in patients with recurrent epithelial ovarian cancer: report of two cases. *Cancer Res Treat* 2011;43:260-3.
- [3] Durand JP, Gourmel B, Mir O, Goldwasser F. Antiemetic neurokinin-1 antagonist aprepitant and ifosfamide-induced encephalopathy. *Ann Oncol* 2007;18:808-9.
- [4] Danesh MM, De Giorgio CM, Beydoun SR, Kemp RA. Ifosfamide encephalopathy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1989;27:293-8.
- [5] Sweiss KI, Beri R, Shord SS. Encephalopathy after high-dose Ifosfamide: a retrospective cohort study and review of the literature. *Drug Saf* 2008;31:989-96.
- [6] David KA, Picus J. Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy. *Am J Clin Oncol* 2005;28:277-80.
- [7] Szabatura AH, Cirrone F, Harris C, McDonnell AM, Feng Y, et al. An assessment of risk factors associated with ifosfamide-induced encephalopathy in a large academic cancer center. *J Oncol Pharm Pract* 2015;21:188-93.
- [8] Howell JE, Szabatura AH, Seung AH, Nesbit SA. Characterization of the occurrence of ifosfamide-induced neurotoxicity with concomitant aprepitant. *J Oncol Pharm Pract* 2008;14:157-62.
- [9] Richards A, Marshall H, McQuary A. Evaluation of methylene blue, thiamine, and/or albumin in the prevention of ifosfamide-related neurotoxicity. *J Oncol Pharm Pract* 2011;17:372-80.
- [10] Kettle JK, Grauer D, Folker TL, O'Neal N, Henry DW, et al. Effectiveness of exogenous albumin administration for the prevention of ifosfamide-induced encephalopathy. *Pharmacotherapy* 2010;30:812-7.
- [11] Lo Y, Shen LJ, Chen WH, Dong YH, Wu FLL. Risk factors of ifosfamide-related encephalopathy in adult patients with cancer: a retrospective analysis. *J Formos Med Assoc* 2016;115:744-51.
- [12] Filhon B, Lacarra B, Hervouet C, Jaffray M, Schneider P, et al. Ifosfamide-induced encephalopathy due to a novel formulation of ifosfamide. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:372-3.
- [13] Meanwell CA, Blake AE, Kelly KA, Honigsberger L, Blackledge G. Prediction of ifosfamide/mesna associated encephalopathy. *Eur J Cancer* 1986;22:815-9.
- [14] Curtin JP, Koonings PP, Gutierrez M, Schlaerth JB, Morrow CP. Ifosfamide-induced neurotoxicity. *Gynecol Oncol* 1991;42:193-6 [discussion 191-2].
- [15] Rieger C, Fiegl M, Tischer J, Ostermann H, Schiel X. Incidence and severity of ifosfamide-induced encephalopathy. *Anticancer Drugs* 2004;15:347-50.
- [16] Martin-Liberal J, Alam S, Constantinidou A, Fisher C, Khabra K, et al. Clinical activity and tolerability of a 14-day infusional ifosfamide schedule in soft-tissue sarcoma. *Sarcoma* 2013;2013:868973.



Activité physique pendant un cancer : peut-on définir des profils de pratiquants ?

Charlène Villaron^{1,2}, Tanguy Marqueste¹, François Eisinger², Maria Antonietta Cappiello², François Cury^{1,3}

Reçu le 26 octobre 2016

Accepté le 29 novembre 2016

Disponible sur internet le :
27 décembre 2016

1. CNRS, ISM UMR 7287, Aix-Marseille université, faculté des sciences du sport, 163, avenue de Luminy, CC910, 13009 Marseille, France

2. Institut Paoli-Calmettes, département d'oncologie médicale, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

3. Toulon université, avenue de l'Université, 83957 La-Garde, France

Correspondance :

Charlène Villaron, ISM UMS-CNRS 7287, Aix-Marseille université, faculté des sciences du sport, 163, avenue de Luminy, 13288 Marseille, France.
charlenevillaron@gmail.com

Mots clés

Participation
Centre hospitalier
Cancer
Exercice

Résumé

Introduction > Les bénéfices de l'activité physique pendant un traitement cancéreux sont aujourd'hui largement démontrés, néanmoins, peu de patients demeurent, à l'heure actuelle, suffisamment actifs. Plusieurs études ont été réalisées pour analyser les différentes variables qui auraient un effet sur l'adhésion à des programmes d'activité physique. L'objectif de notre étude était de définir des profils de patients qui acceptent de réaliser une activité physique dans le cadre médical en fonction de la structure hospitalière dans laquelle ils reçoivent leur soin, le passé et présent sportif du patient ainsi que leurs perspectives temporelles.

Méthode > Quarante-six patients, pris en charge dans deux hôpitaux différents (régional noté CLCC et local noté CH), ont complété une enquête composée d'un questionnaire sur leurs habitudes passées et présentes concernant l'activité physique, le ZTPI, ainsi qu'un questionnaire démographique. Les patients pouvaient ensuite participer (noté P) ou non (noté NP) à un programme d'activité physique proposé dans le milieu médical.

Résultats > Les tests de Chi² effectués ont montré que les patients du CH participaient davantage au programme d'activité physique que les patients du CLCC.

Discussion > Il semble que l'activité physique passée et présente des patients n'a pas d'influence sur leur adhésion à un programme d'activité physique. En revanche, le type d'hôpital prodiguant les soins aux patients pourrait influencer leur participation. Ces résultats doivent nous conduire à réfléchir aux différentes formes de communication réalisées autour de l'activité physique dans un contexte médicalisé, et aux différentes modalités de pratique proposées en fonction de chaque structure de soins.

Keywords

Participation

Hospital

Cancer

Exercise

■ Summary

Physical activity during cancer: Can we define participants' profiles?

Introduction > Benefits of physical activity during cancer treatment are widely demonstrated, however, most of patients are not active enough. Several studies have analyzed the different variables that would affect the participation to physical activity programs. The aim of our study was to define profiles of patients who agree to participate in a physical activity program in the medical setting according to the hospital structure in which they receive their care, their past and present habits in sports and their temporal perspectives.

Method > Forty-six patients treated from two different hospitals (regional hospital denoted CLCC; and local hospital denoted CH), completed a survey consisting of a questionnaire on their past and present habits in physical activity, ZPI and a demographic questionnaire. Patients could decide to participate or not in a physical activity program in the medical community. T-tests and χ^2 were performed to compare the two groups.

Results > χ^2 tests have shown that patients cared in CH are significantly more involved in physical activity program than patients cared in CLCC.

Discussion > Our study points out that the past and present patient PA (physical activity) has no influence on their accession to a physical activity program, however the type of hospital providing patient care could influence their participation. These results should lead us to rethink about the different forms of communication made around the physical activity programs in medical contexts, and about different practical arrangements proposed according to each health facility.

Introduction

Les bénéfices de l'activité physique pendant un traitement anticancéreux sont aujourd'hui largement reconnus par la communauté scientifique : diminution de la fatigue et des effets secondaires liés aux cancers, amélioration des capacités physiques, diminution du stress, de l'état d'anxiété et de la dépression [1-4] et diminution du risque de mortalité [5]. De plus, la faisabilité de la mise en place de programme d'activité physique est largement démontrée [6]. De nombreuses recommandations émergent [7], encourageant les structures médicales à proposer systématiquement des programmes d'activité physique aux patients pris en charge pour un cancer.

Néanmoins, de nombreuses études montrent que la majorité des patients ne sont pas assez actifs pendant leur traitement [8-10] et peu acceptent de participer à des programmes d'activités physiques internes, i.e. mis en place en milieu médical [11]. Plusieurs auteurs ont essayé d'investiguer les raisons pour lesquelles les patients demeuraient trop peu actifs pendant les traitements, notamment en analysant les variables ayant un lien avec ce comportement de santé. Les résultats ont montré que la théorie du comportement planifié [12], notamment le sentiment d'auto-efficacité, prédit de manière importante la pratique d'une activité physique [13-15]. La théorie sociale cognitive [16] contribue également à expliquer l'implication dans l'activité physique. Selon certaines études, le fait que les patients se sentent capables de réaliser une activité physique engendrerait une plus grande motivation et un plus grand engagement dans la pratique [17,18].

Dans une étude antérieure que nous avons réalisée [19], nous nous sommes intéressés à l'influence de la perspective temporelle [20] et de la personnalité [21] sur l'intention de pratiquer une activité physique pendant un traitement anticancéreux. La perspective temporelle est définie comme l'importance qu'accorde un individu à son passé, présent ou futur, à tout moment de sa vie [20]. Plusieurs travaux établissent des liens entre la santé et la perspective temporelle [22]. Des études montrent que les personnes ayant une perspective temporelle fortement orientée dans le présent auraient tendance à pratiquer moins d'activité physique [23]. À l'inverse, la perspective future est plutôt associée à la mise en place de comportements qui ont des conséquences positives pour la santé, comme la pratique régulière d'activité physique, les comportements alimentaires sains, la faible consommation d'alcool, etc. [24-27]. Ainsi, la perspective temporelle future semble être un prédicteur favorable à la pratique de l'activité physique. À l'inverse, la perspective temporelle passée et la perspective temporelle présente sont des prédicteurs défavorables à la pratique de l'activité physique. Dans un précédent article [19], nous avons établi un lien positif entre la perspective temporelle future et l'intention de pratiquer une activité physique pendant un traitement anticancéreux. Néanmoins, ces résultats demandent à être confirmés dans des études ultérieures. Enfin, la pratique d'activité physique avant le diagnostic est corrélée au niveau de pratique après le diagnostic [28]. Le niveau d'activité physique des patients en fonction de différents types de pratique (loisirs, milieu hospitalier) n'a pas fait l'objet d'investigations dans cette population, nous pouvons

ainsi nous poser les questions suivantes : les patients qui pratiquent des activités physiques de loisirs pratiquent-ils aussi des activités physiques en milieu hospitalier ? La taille et le type d'établissement hospitalier ont-ils une influence sur les taux de participation ?

Cette étude a été réalisée afin de comprendre quelles sont les variables psychologiques et démographiques qui pourraient être corrélées avec la participation à un programme d'activité physique adaptée proposé dans un milieu hospitalier. L'objectif était également de définir des « profils types » des patients qui participent à ce type de programmes.

Méthode

Objectifs

Dans cette étude, nous souhaitions analyser les différences entre un groupe de patients participants à un programme d'activité physique dans le milieu hospitalier et un groupe de patients ne participant pas à ce programme. Les différentes variables évaluées étaient l'âge, le niveau d'éducation, la perspective temporelle, le niveau d'activité physique (pré- et post-diagnostic), les activités physiques de loisirs (pré- et post-diagnostic) et le type d'établissement hospitalier.

Procédure

L'étude développée est une enquête par questionnaire, mise en place dans deux établissements hospitaliers prenant en charge des patients atteints d'un cancer et proposant des programmes d'activité physique adaptée au sein même de l'hôpital (IPC-Marseille ; centre hospitalier d'Avignon). Le protocole a été approuvé par la direction de la recherche clinique et adopté par un comité d'éthique local. Les patients ont été recrutés au cours de leur prise en charge en ambulatoire (hôpital de jour médical).

Les médecins proposaient aux patients concernés par cette étude de répondre à un questionnaire (environ 15 minutes de passation) et les orientaient vers le professeur en activité physique adaptée (APA) en charge de l'étude pour des explications plus précises. Ces questionnaires étaient auto-administrés et remplis par les patients individuellement dans la salle d'attente, dans un espace calme. Ensuite, le professeur d'APA présentait le programme d'activité physique au patient et lui proposait d'y participer.

Établissements

Deux établissements étaient concernés par le protocole. L'Institut Paoli-Calmettes, centre de lutte contre le cancer (noté CLCC) régional basé en Provence-Alpes Côte d'Azur. Ils accueillent des patients en provenance de différents départements, près de 180 personnes par jour sont accueillies à l'hôpital de jour médical. Le centre hospitalier d'Avignon (noté CH), et plus spécifiquement le service onco-hématologie de ce centre, accueille des patients provenant d'Avignon et des alentours principalement. Cinquante personnes par jour sont accueillies en hôpital de jour médical.

Participants

Cette étude portait sur une cohorte de 46 patients, composée de 28 femmes et de 18 hommes souffrant de divers cancers. Les critères d'inclusion dans cette étude étaient les suivants : avoir plus de 18 ans ; être capable de comprendre, lire et écrire le français ; être en cours de traitement (chimiothérapie et autres traitements systémiques) ; pouvoir se rendre régulièrement au programme d'activité physique développée à proximité des centres de soins dans lesquels se déroule l'étude.

Le critère d'exclusion était le suivant : avoir des contre-indications à la pratique d'exercice physique.

Au total, 19 patients pris en charge au sein du centre hospitalier et 27 pris en charge au sein du centre de lutte contre le cancer ont été interrogés. L'âge moyen de l'ensemble des patients est de $58,7 \pm 13,2$ ans. La majorité des patients sont des femmes (60,9 %) et vivent en couple (65,2 %). Chacun des groupes (NP et P) est composé de 23 patients.

Les différentes catégories socioprofessionnelles des patients ainsi que leur niveau d'instruction sont résumés dans le [tableau I](#).

TABEAU I
Catégorie socioprofessionnelle et niveau d'instruction de l'échantillon global

Variables	Fréquence d'apparition (%)
Catégories professionnelles	
Employé(e) de l'État	17,6 %
Employé(e) dans le privé	15,2 %
Indépendant(e)	6,5 %
Bénévole	0 %
Étudiante	4,4 %
Retraité(e)	36,1 %
Chômeur(se)	0 %
Invalide	4,4 %
En arrêt de travail	10,9 %
Sans réponse	4,9 %
Niveau d'instruction	
École primaire	6,6 %
École secondaire : niveau 3 ^e	17,4 %
École secondaire : niveau terminale	30,4 %
Post-bac	43,5 %
Sans réponse	2,1 %

Mesures

La première partie du questionnaire était composé d'informations démographiques et descriptives des patients : hôpital prodiguant les soins (centre hospitalier ou centre de lutte contre le cancer) ; âge ; nombre d'enfants/nombre d'enfants à charge ; niveau d'éducation (de 1 = « école primaire » à 4 = « enseignement supérieur ») ; catégorie socioprofessionnelle.

La perspective temporelle était évaluée à l'aide de la version française [29] du « Zimbardo Time Perspective Inventory » (ZTPI) [30], déjà utilisé auprès de patients souffrant de cancer [19]. Cet outil est composé de 54 items évalués sur une échelle de Likert allant de 1 (fortement en désaccord) à 5 (tout à fait d'accord). Les alphas de Cronbach pour les 5 dimensions de ce questionnaire étaient compris entre 0,64 et 0,79, ainsi nous avons calculé les scores des dimensions suivantes : futur (12 items), présent hédoniste (18 items), présent fataliste (7 items), passé positif (8 items) et passé négatif (9 items).

Enfin, la pratique d'activité physique des patients était mesurée en utilisant différents outils :

- selon la procédure décrite dans l'article de Courneya et al. [28], nous avons évalué le niveau d'activité physique quotidien des patients en les questionnant rétrospectivement sur le temps moyen qu'ils passaient à marcher chaque jour avant le diagnostic du cancer (de 1 = « moins de 15 minutes » à 5 = « plus de 1 heure ») et depuis l'annonce de la maladie ;
- les patients devaient ensuite indiquer s'ils pratiquaient une activité physique et sportive de loisirs, avant le diagnostic et pendant la maladie ;
- enfin, les patients avaient la possibilité de participer à un programme d'activité physique proposé au sein des hôpitaux (activité physique en milieu médical). Deux groupes étaient ensuite constitués en fonction de l'engagement (ou non) dans le programme : pratiquant, noté P, et non pratiquant, noté NP.

Statistiques

L'ensemble des statistiques a été réalisé sur le logiciel Statistica 6.0. Après avoir vérifié la répartition selon la loi normale, des *t*-tests de *Student* et des χ^2 (seuil de significativité < 0,05) ont

été réalisés afin d'évaluer la différence entre les deux groupes (P et NP) sur les différentes variables indépendantes.

Résultats

Variables démographiques et perspective temporelle

Les premiers résultats ont montré que l'âge moyen des patients du groupe P était significativement plus faible que celui du groupe NP ($t = -2,48$; $p < 0,05$). En effet, les patients du groupe P ont un âge moyen de $54,1 \pm 15,14$ ans, tandis que ceux du groupe NP ont un âge moyen de $63,23 \pm 9,14$ ans. En revanche, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes à propos du niveau d'instruction. Concernant la perspective temporelle, les résultats ont montré que le groupe P et le groupe NP présentaient des scores moyens équivalents sur les 5 sous-échelles mesurant les différentes dimensions (passé négatif, passé positif, présent hédoniste, présent fataliste et futur). Ces résultats sont présentés dans le [tableau II](#).

Par ailleurs, des tests *t* de *Student* portant sur l'âge, le niveau d'instruction et la perspective temporelle des patients ont permis de montrer que le groupe pris en charge dans le CH et le groupe pris en charge au sein du CLCC ne présentaient pas de différences sur ces variables.

Activités physiques

Dans cette partie, nous voulions analyser l'effet du niveau d'activité physique et de la pratique d'activités physiques et sportives de loisirs, mesurés par des comportements auto-rapportés, avant et après le diagnostic sur leur participation à un programme d'activité physique proposé dans le cadre médical.

Les patients devaient renseigner leur niveau d'activité physique général, évalué avec le temps passé à marcher chaque jour, avant le diagnostic et pendant le traitement. Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différence entre le groupe pratiquant et le Groupe non pratiquant sur cette variable, tant sur le niveau d'activité physique passé que sur le niveau d'activité présent. En revanche, on note une diminution tendancielle du temps passé à marcher entre la période qui précède le

TABLEAU II

Dimensions de la perspective temporelle en fonction des groupes pratiquant et non-pratiquant

Dimensions	Groupe pratiquant (n = 23)	Groupe non pratiquant (n = 23)	T-test de <i>Student</i>
Passé négatif	2,76 \pm 0,73	2,67 \pm 0,71	$p = 0,65$
Passé positif	3,27 \pm 0,69	3,39 \pm 0,50	$p = 0,51$
Présent hédoniste	3,31 \pm 0,51	3,38 \pm 0,46	$p = 0,66$
Présent fataliste	2,65 \pm 0,66	2,81 \pm 0,91	$p = 0,51$
Futur	3,42 \pm 0,60	3,46 \pm 0,55	$p = 0,80$

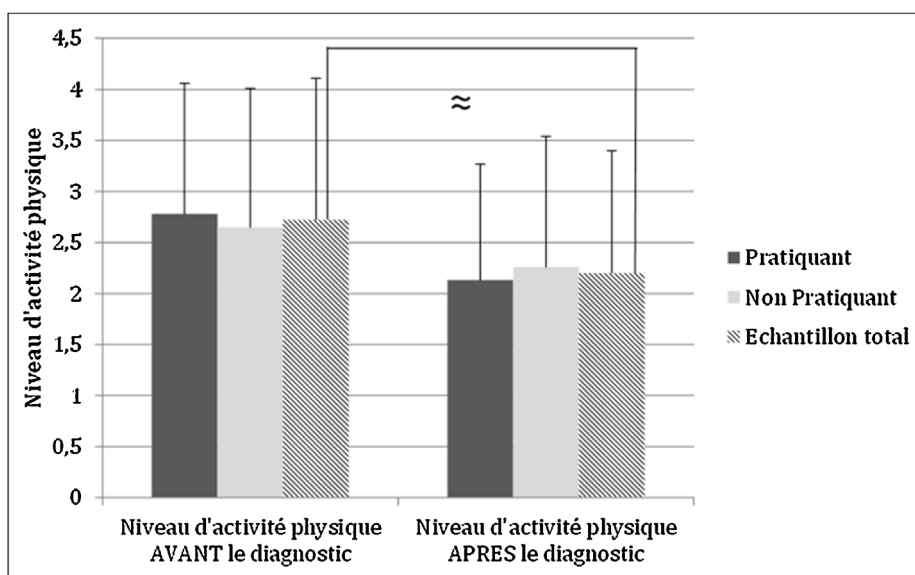


FIGURE 1

Niveau d'activité physique avant et après le diagnostic en fonction des groupes. $\approx p = 0,057$

diagnostic et la période qui succède au diagnostic ; cette tendance est relevée pour l'ensemble de la cohorte ($t = 1,92$; $p = 0,057$) (figure 1).

Nous avons réalisé des tests χ^2 afin d'analyser la différence entre le groupe P et le groupe NP sur les activités de loisirs avant le diagnostic et après le diagnostic. Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative concernant la pratique

des activités physiques de loisirs (avant et après le diagnostic) entre le groupe P et le groupe NP. Ainsi, 60,1 % des patients du groupe P et 60,1 % des patients du groupe NP pratiquaient une activité physique de loisirs avant le diagnostic, et 52,1 % des patients du groupe P et 43,7 % des patients du groupe NP pratiquaient une activité physique de loisirs lors de cette étude (figure 2).

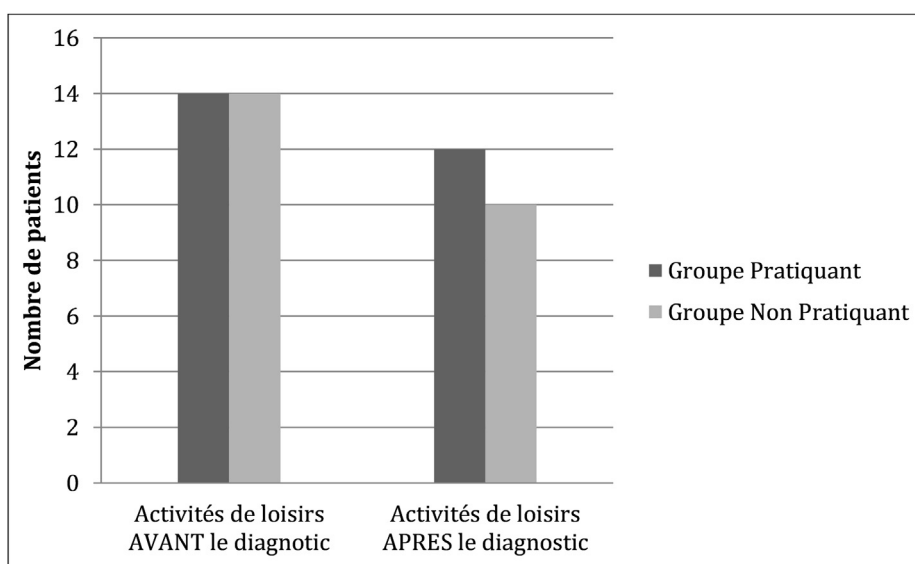


FIGURE 2

Activités physique et sportives de loisirs, avant et après le diagnostic en fonction des groupes

Activités physiques en fonction du centre de soins (CH ou CLCC)

Dans la présente étude, 19 patients étaient pris en charge dans un CH tandis que 27 étaient soignés dans un CLCC. Les résultats du χ^2 ont montré une différence significative concernant le pourcentage de patients participant au programme d'activité physique adaptée en milieu médical entre le CH et le CLCC ($\chi^2 = 4,39$, $p < 0,05$). En effet, au sein du CH, 13 patients font partie du groupe P, soit 68,4 %, contre 10 au sein du CLCC, soit 37 %.

Nous nous sommes également intéressés aux pratiques d'activités physiques (niveau d'activité physique, activités physiques et sportives de loisirs) avant et après le diagnostic, en fonction du centre de prise en charge (CH et CLCC). Les résultats du t -test ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative sur le niveau d'activité physique entre les patients pris en charge au CH et les patients pris en charge au CLCC (que ce soit avant ou après le diagnostic). En revanche, l'analyse du χ^2 sur la pratique d'une activité physique et sportive de loisirs avant le diagnostic a montré une différence entre les patients du CH et ceux du CLCC ($\chi^2 = 4,79$; $p < 0,05$). En effet, 42 % des patients pris en charge dans le CH pratiquaient une activité physique de loisirs avant le diagnostic, contre 74 % pour les patients du CLCC. En revanche, les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les deux centres de soins concernant la pratique d'activité physique de loisirs après le diagnostic.

Enfin, les résultats ont montré une différence significative les deux centres de soins (CH et CLCC) au sein du groupe pratiquant uniquement ($n = 23$). Les résultats du χ^2 indiquaient une différence significative ($\chi^2 = 7,34$; $p < 0,01$) entre les patients pris en charge au CH et ceux pris en charge au CLCC sur la variable : activités physiques et sportives de loisirs après le diagnostic (i.e. au moment de l'étude). En effet, au sein du CH, sur les 13 patients faisant partie du groupe P, 76,9 % pratiquaient également une activité physique et sportive de loisirs, en revanche, sur les 10 patients du CLCC faisant partie du groupe P, seuls 20 % pratiquaient également une activité physique de loisirs.

Discussion

L'objectif de cette étude par questionnaires était de définir des profils « types » de patients acceptant de pratiquer une activité physique dans un milieu médical pendant un traitement anticancéreux.

Les résultats semblent indiquer que l'activité physique antérieure à la prise en charge n'a pas d'influence sur la pratique d'une activité physique ultérieure, en milieu médical, pendant un traitement anticancéreux. Par ailleurs, contrairement aux postulats énoncés dans l'article de Lessard en 2012 [22], les patients pratiquant une activité physique dans le milieu médical n'ont pas une dimension future plus élevée que les patients ne pratiquant pas d'activité physique dans ce contexte. Enfin, ces

résultats montrent également qu'il n'y a pas d'effet du niveau d'instruction des individus sur la pratique d'une activité physique dans le milieu médical. Notre précédente étude [19], réalisée sur une population très similaire mais plus nombreuse, nous avait permis de mettre en avant des liens entre le niveau d'instruction, la perspective temporelle, le niveau d'activité physique passée et l'intention de pratiquer une activité physique pendant un traitement anticancéreux. Il est donc important de nuancer les résultats de la présente étude ; en effet, la taille de l'échantillon constitue une limite importante ; de plus, il serait intéressant, dans une étude ultérieure, de s'intéresser à l'effet des différentes variables présentées ici, sur le niveau d'activité physique général des patients, toutes pratiques confondues, et non seulement dans le milieu médical.

Nos résultats montrent que l'âge a un effet notable sur la pratique d'une activité physique dans le milieu médical et ces données rejoignent les résultats obtenus dans des populations générales et spécifiques [31].

Sur l'ensemble de la cohorte, l'activité physique générale actuelle (quotidienne et de loisirs) n'a pas d'influence sur le fait de pratiquer une activité physique dans le milieu médical. Ainsi, il semblerait que les patients « sportifs » n'aient pas plus tendance à s'engager dans ce type de programme que les patients considérés comme plus sédentaires.

Les présents résultats nous invitent à nous interroger sur l'influence potentielle du type d'hôpital sur la participation des patients à un programme d'activité physique adaptée dans le milieu médical. Le CH est une structure de soin « locale », c'est-à-dire qu'elle accueille les patients dans un périmètre géographique de recrutement restreint. Le CLCC quant à lui est une structure régionale qui peut accueillir des patients de cinq départements différents. Bien que les critères d'inclusion de l'étude spécifiaient que les patients devaient pouvoir se déplacer régulièrement pour des séances d'activité physiques effectuées dans l'hôpital, au vu des résultats, nous pouvons penser que la distance séparant les patients de l'hôpital est un critère important pour la participation à ce type de programme. D'autre part, l'analyse secondaire effectuée sur notre échantillon nous a permis d'observer une différence au sein du groupe P entre les deux centres. En effet, les patients du groupe P qui sont pris en charge au sein du CH pratiquent également, pour la majorité d'entre eux, une activité physique de loisirs au moment de la passation du questionnaire ; d'un autre côté, les patients du groupe P qui sont pris en charge au CLCC n'ont, pour la plupart, pas d'autres activités physiques que celle proposée dans le milieu médical. Ainsi, nous pouvons supposer que les patients pris en charge dans un hôpital « local » utiliseraient davantage l'activité physique adaptée dans le milieu médical comme « complément » à leur propre pratique d'activité physique, alors que les patients pris en charge dans un centre « régional » ne pratiqueraient que dans le milieu médical ou

uniquement en loisirs. Ces résultats pourraient suggérer que les programmes d'activités physiques doivent être adaptés selon le type d'hôpital dans lequel les patients sont pris en charge. Si des programmes supervisés pouvaient se développer dans les centres hospitaliers de proximité, il faudrait peut-être développer la prise en charge « à distance », suivi par téléphone ou en autonomie, pour les patients accueillis dans des centres régionaux.

Enfin, il est important de souligner de nombreuses limites à cette étude. Premièrement, le nombre de patients est relativement faible, ce qui rend difficile la généralisation des analyses statistiques réalisées. Par ailleurs, d'autres variables non contrôlées ont pu impacter les résultats. Bien que la méthodologie d'inclusion des patients ait été standardisée entre les deux centres, nous ne pouvons pas exclure l'hypothèse qu'il existe des facteurs non contrôlés, propres à chacun des deux hôpitaux : lieux où les patients sont recrutés, horaires du programme proposé, facilité d'accès aux séances d'activité physique. ... Ainsi, la présente recherche doit être considérée comme une étude exploratoire, et la discussion des résultats comme une piste de réflexions qu'il faudrait confirmer par la mise en œuvre d'études à plus grande échelle et mieux contrôlées.

Conclusion

L'activité physique réalisée pendant un traitement anticancéreux apporte de nombreux bénéfices, cependant trop de patients demeurent encore inactifs par rapport aux recommandations. L'objectif de cette étude était de définir des profils de patients acceptant de suivre un programme d'activité physique adaptée dans le milieu médical, afin de pouvoir adapter les programmes proposés et augmenter le taux d'adhésion à ce type de soins de support. Bien qu'il soit difficile d'établir un profil « type » de pratiquant, cette étude nous permet de conclure que le type d'hôpital prodiguant les soins aux patients pourrait avoir un effet sur le taux de participation. Ces résultats doivent nous amener à réfléchir aux différentes communications réalisées autour de l'activité physique dans ce contexte, et aux différentes modalités de pratique proposées en fonction de chaque structure de soins.

Remerciement : Nous remercions le laboratoire Roche pour son soutien lors de cette étude, la fondation AMU, le service d'onco-hématologie du centre hospitalier d'Avignon ainsi que Mme Safa Nasri pour son implication et son aide.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Knopf MT, Musanti R, Dorward J. Exercise and quality of life outcomes in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs* 2007;23(4):285-96.
- [2] Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3830-42.
- [3] Galvao DA, Taaffe DR, Spry N, Joseph D, Newton RU. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28(2):340-7.
- [4] Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. In: *The Cochrane Collaboration*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2012 [Internet].
- [5] Romieu I, Touillaud M, Ferrari P, Bignon Y-J, Antoun S, et al. Activité physique et survie après cancer. *Bull Cancer (Paris)* 2012;99(10):979-94.
- [6] Sorg M, Trone JC, Méry B, Guichard JB, Rivoirard R, et al. Réentraînement à l'activité physique dans la prise en charge globale du cancer du sein : étude pilote monocentrique. *Bull Cancer (Paris)* 2014;101(7):698-702.
- [7] Irwin M. American College of Sports Medicine. In: *ACSM's guide to exercise and cancer survivorship*. Human Kinetics; 2012 [Internet].
- [8] Devoogdt N, Van Kampen M, Geraerts I, Coremans T, Fieuws S, et al. Physical activity levels after treatment for breast cancer: one-year follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123(2):417-25.
- [9] Fernandez S, Franklin J, Amlani N, DeMille-Ville C, Lawson D, et al. L'activité physique et le cancer : une étude transversale sur les facteurs de dissuasion et de facilitation face à l'exercice durant le traitement du cancer. *Can Oncol Nurs J* 2015;25(1):43-8.
- [10] Littman AJ, Tang M-T, Rossing MA. Longitudinal study of recreational physical activity in breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2010;4(2):119-27.
- [11] Villaron C, Marqueste T, Eisinger F, Cappiello M-A, Therme P, et al. Activité physique et cancer du sein métastatique : qualité de vie, fatigue et estime de soi : étude pilote. *Onco-logie* 2015;17(1-2):39-46.
- [12] Ajzen I. The theory of planned behavior. *Organ Behav Hum Decis Process* 1991;50(2):179-211.
- [13] Courneya KS, Blanchard CM, Laing DM. Exercise adherence in breast cancer survivors training for a dragon boat race competition: a preliminary investigation. *Psychooncology* 2001;10(5):444-52.
- [14] Hunt-Shanks TT. Exercise use as complementary therapy among breast and prostate cancer survivors receiving active treatment: examination of exercise intention. *Integr Cancer Ther* 2006;5(2):109-16.
- [15] Jones LW, Guill B, Keir ST, Carter K, Friedman HS, et al. Using the theory of planned behavior to understand the determinants of exercise intention in patients diagnosed with primary brain cancer. *Psychooncology* 2007;16(3):232-40.
- [16] Bandura A. Social foundations of thought and action: a social cognitive theory. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1986 [617 pp].
- [17] Pinto BM, Rabin C, Dunsiger S. Home-based exercise among cancer survivors: adherence and its predictors. *Psychooncology* 2009;18(4):369-76.
- [18] Rogers LQ, Matevey C, Hopkins-Price P, Shah P, Dunnington G, et al. Exploring social cognitive theory constructs for promoting exercise among breast cancer patients. *Cancer Nurs* 2004;27(6):462-73.
- [19] Villaron C, Marqueste T, Eisinger F, Cappiello M-A, Therme P, et al. Links between personality, time perspective and intention to practice physical activity during cancer treatment: an exploratory study. *Psychooncology* 2016.
- [20] Lewin K, et al. Field theory in social science. New York: Harper & Brothers; 1951 [346 pp].

- [21] Goldberg LR. An alternative "description of personality": the big-five factor structure. *J Pers Soc Psychol* 1990;59(6):1216.
- [22] Lessard L. Les perspectives temporelles : les connaitre pour en tenir compte dans nos interventions en promotion de la sante. *Glob Health Promot* 2012;19(3):67-73.
- [23] Adams J, Nettle D. Time perspective, personality and smoking, body mass, and physical activity: an empirical study. *Br J Health Psychol* 2009;14(1):83-105.
- [24] Alvos L, Gregson RAM, Ross MW. Future time perspective in current and previous injecting drug users. *Drug Alcohol Depend* 1993;31(2):193-7.
- [25] Hall PA, Fong GT. The effects of a brief time perspective intervention for increasing physical activity among young adults. *Psychol Health* 2003;18(6):685-706.
- [26] Keough KA, Zimbardo PG, Boyd JN. Who's smoking, drinking and using drugs? Time perspective as a predictor of substance use. *Basic Appl Soc Psychol* 1999;21(2):149-64.
- [27] Strathman A, Gleicher F, Boninger DS, Edwards CS. The consideration of future consequences: weighing immediate and distant outcomes of behavior. *J Pers Soc Psychol* 1994;66(4):742.
- [28] Courneya KS, Friedenreich CM, Sela RA, Quinney HA, Rhodes RE. Correlates of adherence and contamination in a randomized controlled trial of exercise in cancer survivors: an application of the theory of planned behavior and the five-factor model of personality. *Ann Behav Med* 2002;24(4):257-68.
- [29] Apostolidis T, Fieulaine N. Validation française de l'échelle de temporalité. *Appl Psychol* 2004;54(3):207-17.
- [30] Zimbardo PG, Boyd JN. Putting time in perspective: a valid, reliable individual-differences metric. *J Pers Soc Psychol* 1999;77(6):1271-88.
- [31] Laure P. Activités physiques et santé. In: Ellipses; 2007.



Info.suppl.



CrossMark

Conduire des études épidémiologiques après cancer en France : modalités, difficultés et propositions de solutions. Les enseignements de l'étude SIMONAL sur les toxicités tardives des traitements du lymphome non Hodgkinien

Sabine Anthony¹, Pierre Hebel¹, André Garrel², Vanina Oliveri¹, Catherine Thieblemont³, Vincent Ribrag⁴, Hervé Tilly⁵, Corinne Haioun⁶, René-Olivier Casasnovas⁷, Franck Morschhauser⁸, Pierre Feugier⁹, Richard Delarue¹⁰, Loïc Ysebaert¹¹, Catherine Sebban¹², Florence Broussais¹³, Gandhi Damaj¹⁴, Virginie Nerich¹⁵, Jean-Philippe Jais¹⁶, Gilles Salles¹⁷, Michel Henry-Amar¹⁸, Nicolas Mounier¹⁹

Reçu le 6 décembre 2016
Accepté le 11 janvier 2017
Disponible sur internet le :
15 février 2017

1. CHU de Nice, délégation de la recherche clinique et de l'innovation, 4, avenue Reine-Victoria, 06003 Nice, France
2. CHU de Nice, direction du système d'information, 4, avenue Reine-Victoria, 06003 Nice, France
3. CHU Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France
4. Institut Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France
5. Centre Henri-Becquerel, rue d'Amiens, 76000 Rouen, France
6. CHU Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France
7. CHU Le Bocage, 14, rue Paul-Gaffarel, 21000 Dijon, France
8. CHU de Lille, hôpital Claude-Huriez, rue Michel-Polonowski, 59000 Lille, France
9. CHU Nancy, 5, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France
10. AP-HP, hôpital universitaire Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sévres, 75015 Paris, France
11. Institut universitaire du cancer de Toulouse, oncopôle, avenue Hubert-Curien, 31100 Toulouse, France
12. CLCC Berar, 28, promenade Léa-et-Napoléon-Bullukian, 69008 Lyon, France
13. Centre hospitalier Lyon-Sud, LYSA-RC, secteur Sainte-Eugénie, pavillon 6^e, 69495 Pierre-Bénite, France
14. CHU de Caen, avenue de la Côte-de-Nacre, 14003 Caen, France
15. Institut régional fédératif de cancérologie, 3, boulevard Fleming, 25000 Besançon, France
16. Université Paris Descartes, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France
17. Hospices civils de Lyon, 3, quai des Célestins, 69002 Lyon, France
18. CLCC Baclesse, 3, avenue du Général-Harris, 14000 Caen, France
19. CHU de Nice, hôpital l'Archet 1, service d'onco-hématologie, 151, route Saint-Antoine-Ginestière, 06202 Nice, France

Correspondance :

Nicolas Mounier, Hôpital l'Archet 1, service d'onco-hématologie, 151, route Saint-Antoine-Ginestière, 06202 Nice, France.
mounier.n@chu-nice.fr

Mots clés

Lymphome non
Hodgkinien
Chimiothérapie
Autogreffe
Survivants
Toxicités tardives
Rituximab

Keywords

Non-Hodgkin lymphoma
Rituximab
Autotransplantation
Survivorship
Chemotherapy
Long-term follow-up

Résumé

Introduction > Depuis l'introduction des thérapies ciblées, la mortalité du lymphome a diminué mais les effets à long terme ne sont pas bien connus. Cet article décrit la mise en place de l'étude SIMONAL, ayant pour but d'étudier une éventuelle surconsommation de soins 10 ans après traitement du lymphome.

Méthodes > Après les démarches administratives, le statut vital et l'adresse postale de 5247 patients, issus de 131 centres français du Lymphoma Study Association (LYSA), ont été actualisés en utilisant un portail Internet sécurisé. Après vérification du statut vital auprès du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), des questionnaires d'états de santé ont été envoyés. Une demande d'extraction de données de santé a été formulée auprès du Service national d'information inter-régime de l'Assurance maladie (SNIIRAM) pour comparaison avec la population générale.

Résultats > Le remplissage du portail Internet a nécessité plusieurs relances. Le CESP a montré que 9,4 % des patients listés par les centres comme vivants aux dernières nouvelles étaient en fait décédés (CESP). Finalement, 3391 questionnaires ont été envoyés et le taux de réponse a été 50 %. Une comparaison entre réponders au questionnaire et non-réponders ne montre aucune différence démographique mais indique que les réponders sont plus issus d'essais cliniques récents et de ce fait plus souvent traités par thérapies ciblées.

Discussion > La mise en place de l'étude SIMONAL a été plus complexe, chronophage et coûteuse que prévu, surtout sur les aspects logistiques et informatiques. Malgré ceci l'étude SIMONAL répondra à une multitude de questions scientifiques.

Summary

Conduct of epidemiologic studies in French cancer survivors: Methods, difficulties encountered and solutions provided. Lessons learned from the SIMONAL study on long-term toxicities after non-Hodgkin lymphoma treatment

Introduction > Since the introduction of targeted therapies, specific lymphoma mortality has decreased. Possible long-term toxicities, however, are not known yet. This article describes the implementation of the SIMONAL study that investigates the hypothesis of an overconsumption of care after lymphoma treatment with a 10-year follow-up.

Methods > After the mandatory regulatory steps (CCTIRS and CNIL) the vital status and address of 5247 patients treated in 131 French centers were retrieved using a secure web portal, in order to send a quality of life after lymphoma questionnaire. After an additional vital status validation request at the center for epidemiologic research and population health (CESP), the questionnaires were sent. Double data entry was performed on the collected data and a request to access data from France's public health insurance scheme information system (SNIIRAM) was formulated.

Results > Retrieval of the addresses via the portal has been slow and multiple reminders were needed. The CESP identified 9.4 % additional deaths not known by the treatment centers. Of the 3391 questionnaires sent, the response rate was 50%. A comparison between the responders and non-responders revealed no demographic differences but showed that the responders were more often treated with targeted drugs as they were included in more recent trials.

Discussion > Logistic and information technology (IT) aspects rendered the implementation of the SIMONAL study more complex, time consuming and costly. However, using the collected data, many future research questions will be addressed.

Introduction

Le lymphome non Hodgkinien (LNH) est la plus fréquente des hémopathies malignes, avec une incidence de 12 000 cas par an en France [1]. La survie relative à 5 ans est de 55 %, il y a 60 000 personnes encore en vie après un LNH. Cependant, la mortalité des survivants reste supérieure de 5 à 10 % à celle de la population générale. Ceci peut s'expliquer par un risque accru de seconds cancers et de toxicité tardive, principalement cardiovasculaire [2]. L'introduction des thérapies ciblées, dont l'anticorps anti-CD20, a permis de faire baisser la mortalité depuis les années 2000 mais l'effet à long terme de ces nouvelles thérapies ciblées n'est pas bien connu et controversé. Pour étudier les potentiels effets toxiques des traitements à long terme, l'étude SIMONAL (acronyme pour « Signal detection in MOnoclonal and Novel Agents in Lymphoma ») est lancée en 2012, financée par le premier appel à projets de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). La base de données des patients inclus dans des essais thérapeutiques du LYmphoma Study Association (LYSA), groupe français ayant traité plus de 10 000 patients sur les 20 dernières années, a servi de point de départ. L'objectif principal est d'étudier une éventuelle surconsommation de soins 10 ans après le traitement du lymphome.

L'objectif de cet article est de décrire la mise en place des différentes étapes de l'étude SIMONAL en traçant les problématiques rencontrées et les solutions apportées. Les premiers résultats cliniques ont été rapportés à l'ASCO 2016 [3].

Méthodes

Démarches administratives

L'étude SIMONAL coordonnée par le CHU de Nice a été acceptée par l'ANSM avec un financement de 500 000 €. Le comité de pilotage mis en place, se réunissait tous les trois mois. Les premières démarches administratives consistaient à demander l'avis du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) et à demander l'autorisation auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Récupération des adresses patients et du statut vital

La base de données LYSA (base labélisée INCA, contenant des données sur plus de 10 000 patients) a fourni la liste des sujets inclus selon les critères suivants : patients inclus entre 1993 et 2007 ; vivants à la dernière consultation ; traités dans des centres français et ayant au moins 5 ans de suivi. Ainsi nous avons obtenu une base de travail contenant 5247 patients traités dans 131 centres.

Avant d'envoyer le questionnaire de qualité de vie après lymphome non Hodgkinien (LSQ-32 : Life Situation Questionnaire [4]) il a fallu s'assurer que le patient était toujours en vie et trouver son adresse postale. Afin de récupérer ces informations,

auprès des 131 centres, un portail Internet sécurisé a été mis en place de manière à répondre à un haut niveau de sécurité dans la mesure où il s'agissait d'échanger des données nominatives. L'investigateur désigné de chaque centre devait accéder au réseau du CHU de Nice via une connexion *virtual private network* (VPN) affectée de manière unique à chaque centre sur le principe d'une double authentification comprenant un mot de passe à usage unique et durée de vie limitée reçue sur sa boîte mail professionnelle (portail Barracuda [5]), puis entrer dans le portail SIMONAL avec son authentification personnalisée. L'application a été développée sur la base du *content management system* (CMS) XOOPS [6], adapté par nos soins pour répondre à un haut niveau de sécurité. La liste des patients à compléter comportait les informations nécessaires à son identification par l'investigateur, ainsi que des indicateurs visuels et chiffrés d'avancées de la saisie. Les investigateurs des centres ont dû actualiser les données suivantes : nom ; prénom ; date et ville de naissance ; dernière adresse connue et le statut vital du patient. Au moment de l'enregistrement toutes les données étaient chiffrées (chiffrement appliqué : chiffrement individuel de chaque champ de la base de données en AES256 mode CFB avec une clé de 88 caractères puis encodage en base64 avant écriture dans la base [utilisation de la librairie phpseclib] [7]). Il avait été prévu de géolocaliser les adresses saisies pour en vérifier l'exactitude postale. Afin d'optimiser la participation des investigateurs et le remplissage du portail, de multiples relances ont été faites, plusieurs newsletters indiquant l'avancement du remplissage par centre ont été diffusées et une rémunération a été attribuée à tous les centres ayant au moins 50 patients à renseigner.

Mise à jour du statut vital

Afin d'éviter l'envoi de questionnaires à des patients dont le décès n'était pas connu des centres dans lesquels ils avaient été traités, une deuxième étape d'actualisation du statut vital des patients a été prévue. Une demande a été faite auprès du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP) qui a accès aux données relatives au décès des personnes inscrites au Répertoire national d'identification des personnes physiques (RNIPP), géré par INSEE, dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé. Une liste de nos patients potentiels a été envoyée au CESP contenant les variables : nom patronymique ; nom d'usage ; prénom ; date de naissance ; Code officiel géographique (COG [8]) ; commune de naissance ; pays de naissance et sexe du patient. Le COG de l'INSEE a été créé en utilisant le nom de la commune de naissance. L'interrogation du RNIPP fournit pour cette liste de patients, le statut vital : vivant ou décédé avec date de décès.

Questionnaires patients

Cette étape consistait à envoyer et réceptionner les questionnaires. Pour le publipostage le questionnaire existant a été finalisé en rajoutant un complément médico-économique (voir

section résultats CCTIRS et CNIL) et un complément « Fatigue ». Un courrier expliquant l'objectif de l'étude, un formulaire de non-opposition et une enveloppe T pour un retour du questionnaire sans frais ont été rajoutés à l'envoi. Sur la lettre patient et le questionnaire un code-barres a été rajouté, constitué à partir du numéro unique de chaque patient afin de pouvoir scanner les questionnaires retournés et faciliter le monitoring des retours dans une base de données. Les questionnaires étaient donc anonymes, comportant juste le code-barres. Compte tenu du volume à imprimer, toutes les pièces anonymes ont été imprimées par un prestataire spécialisé. La lettre accompagnatrice nominative comportant le nom du patient et son adresse postale a été imprimée en interne au CHU.

Lors de la mise sous enveloppe, une personne complétait l'enveloppe avec tous les documents et une autre personne vérifiait le contenu de cette enveloppe. Un numéro séquentiel identique sur tous les éléments du courrier permettait une vérification rapide de la cohérence du contenu. La réception des questionnaires a été monitorée à l'aide du code-barres et chaque questionnaire a été vérifié manuellement afin de l'anonymiser si un patient avait rajouté une information identifiante parmi les réponses.

Deux mois après l'envoi du questionnaire une lettre de relance a été envoyée aux patients n'ayant pas répondu jusque-là. Pour les questionnaires retournés non-distribués une demande de mise à jour de l'adresse a été adressée aux mairies des communes concernées.

Saisies des données

Les questionnaires anonymisés et numérisés ont été saisis au sein du Centre de traitement des données (CTD) de l'Institut Paoli-Calmettes (IPC) de Marseille, dans le cadre d'un accord au sein du Groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation (GIRCI) entre le CHU de Nice et l'IPC. Chaque questionnaire a été numérisé au CHU de Nice et renommé automatiquement par extraction du numéro unique du patient contenu dans le document numérisé, afin de faciliter la recherche de dossiers. Ensuite les questionnaires numérisés ont été téléchargés par un dispositif de transfert sécurisé et monitorés dans une base de données créée pour l'étude SIMONAL par le CTD avec l'outil ClinSight sous Ennov Clinical [9]. Le CTD a rédigé et le CHU de Nice a validé les documents suivants : spécification des données à transférer ; plan de data management ; plan de validation ; rapport de data management et document de gel de base.

Les questionnaires ont tous été saisis deux fois (double saisie), avec notification dès qu'il y avait une incohérence entre les saisies. En cas d'incohérence le deuxième saisisseur devait trancher et remplir la donnée exacte. En cas de litige important un Data Manager sénior contrôlait la différence et tranchait sur l'action à mener. Le CTD fournissait régulièrement des états des lieux de la saisie et à la fin une vérification du nombre de

patients saisis a été faite. Une classification des pathologies en code MedDRA et des médicaments en code ATC a été faite et validée par un médecin [10,11]. Une fois la base gelée, des variables dérivées ont été créées avant d'envoyer la base aux différentes équipes pour l'étape des analyses.

Les témoins appariés

Pour les analyses comparant la consommation de soins des patients SIMONAL à la population générale une demande d'extraction de données Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) a été formulée auprès de la Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) afin de créer un groupe de témoins appariés aux patients. Une fiche d'exploitation a été complétée afin de préciser entre autres les critères d'extraction, le volume estimé, les années concernées et le périmètre géographique. Notre demande concernait les données de consommations individuelles (données de consommation inter-régimes [DCIR]) et les données d'hospitalisation (programme de médicalisation des systèmes d'information [PMSI]) des années 2012-2015. Pour chaque patient trois témoins ont été appariés sur les variables suivantes : le sexe ; l'âge et la région de résidence. Une convention de cession de données a été signée entre la CNAMTS et le CHU de Nice. Une fois disponible, les données cryptées ont pu être téléchargées à partir d'une plateforme de téléchargement sécurisé (PETRA, [12]) et décryptées à l'aide d'une clé asymétrique et du logiciel GnuPG [13] (GNU is Not Unix Privacy Guard)/gpg4win sous Windows.

Résultats

CCTIRS-CNIL

Six mois se sont écoulés entre la demande d'avis auprès du CCTIRS et leur réponse. Le CCTIRS a émis un avis positif mais a attiré notre attention sur le fait que la CNIL allait refuser le recueil du numéro d'inscription au répertoire (NIR des personnes physiques, autrement dit le numéro de sécurité social) auprès des patients SIMONAL.

Un complément médico-économique de 8 pages a donc été rajouté au questionnaire existant afin de collecter auprès des patients des données sur leurs consommations de médicaments, le nombre d'hospitalisations, le nombre de consultations chez des professionnels de santé et les coûts de transports sur la dernière année (questionnaire complet en *annexe 1*).

Après 12 mois d'échanges, la CNIL nous a donné l'autorisation. Ces démarches administratives ont donc sérieusement impacté le début du projet ayant une durée totale de trois ans. Suite à ceci une prolongation du projet d'un an a été demandée par l'équipe et accordée par l'ANSM.

Récupération des adresses et du statut vital

La *figure 1* montre l'évolution dans le temps du remplissage des adresses patients et leurs statuts vitaux dans le portail Internet sécurisé. Le portail est resté ouvert pendant cinq mois. Les deux

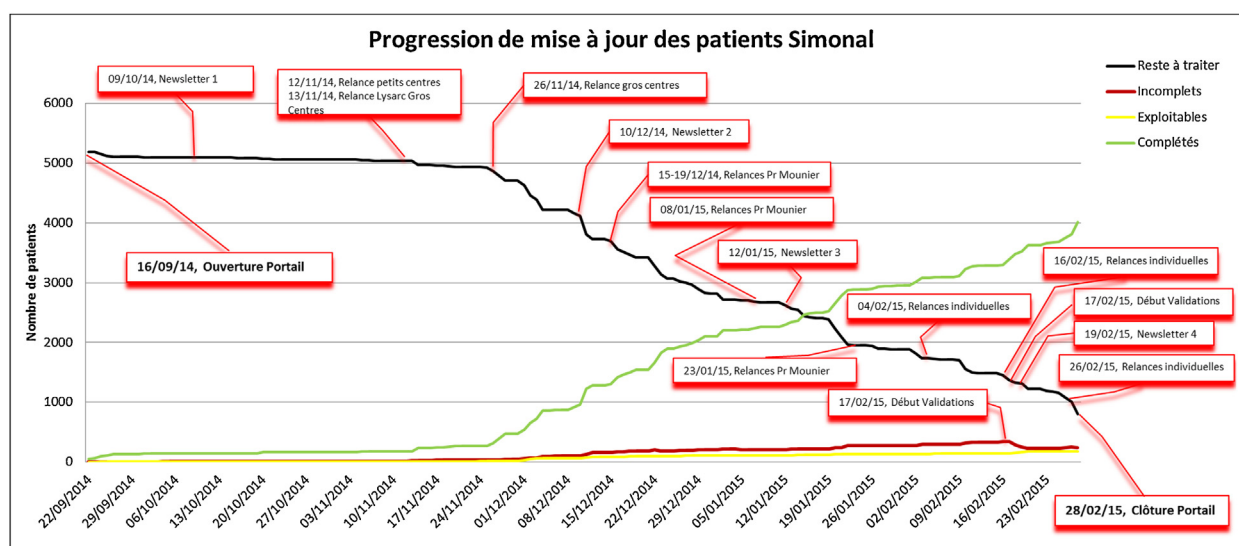


FIGURE 1
Évolution du remplissage du portail Internet sécurisé

premiers mois le remplissage s'effectuait très lentement car les médecins-investigateurs manquaient de temps et de personnels. Après plusieurs relances beaucoup de centres ont demandé une délégation pour un attaché de recherche clinique. Finalement des 131 centres sollicités, 86 (66 %) ont rempli les informations sur leurs patients. Les problèmes organisationnels ont été la raison majeure de non-participation ; 4460 dossiers patients sur les 5247 dossiers initiaux ont été traités (85 %) ; 3743 (84 %) contenaient des adresses complétées appartenant à des patients encore en vie selon l'investigateur. Les autres dossiers traités concernaient des patients signalés par l'investigateur comme décédés ($n = 460$) ou perdus de vue ($n = 224$) ou des adresses en dehors d'Europe ($n = 5$) ou incomplètes ($n = 28$).

Demande statut vital CESP

Pour créer la liste avec les variables à envoyer au CESP il y a eu plusieurs difficultés. Après consultation du CESP il a été décidé de dupliquer le nom d'usage en nom patronymique pour les cas où nous avions seulement un nom d'usage et pas de nom de jeune fille car la variable est indispensable dans la demande. Un autre problème était lié aux patients dont la commune de naissance était manquante (8,8 %). Pour ces cas, le COG, basé sur le nom de la commune de naissance, n'a pas pu être créé et aucune demande de statut vital auprès du CESP n'a pu être faite. Pour près de 6 % des patients le nom de leur commune de naissance existait dans plusieurs régions de France et donc plusieurs COG était potentiellement possible. Pour ces patients-là, les variables fournies au CESP ont été dupliquées afin de créer une ligne par COG potentiel.

La demande du statut vital des patients auprès du CESP a été rapide. Nous avons eu la réponse en une semaine. L'interrogation a révélé 352 décès dans la liste des 3743 patients envoyée (9,4 %). Le CESP rajoute une variable définissant le niveau de certitude de la correspondance trouvée en indiquant les éventuelles divergences. La plus grande partie de nos divergences concernait les prénoms de l'État civil alors que nous n'avions que le prénom d'usage des patients. Après cette étape, il nous restait donc 3391 patients potentiellement vivants avec une adresse postale, à qui nous pouvions adresser un questionnaire.

Envoi et retour des questionnaires patients

Vu le volume du publipostage ($n = 3391$), la mise sous enveloppe a pris plusieurs jours. La moitié des questionnaires a été retournée dans les 4 semaines qui ont suivi l'envoi et après un peu plus de 3 mois 80 % des questionnaires reçus au total avait été réceptionnés (figure 2). Pour les retours non-distribués, nous avons adressé une demande auprès de la mairie de la commune où le patient était censé habiter afin de demander si la mairie avait des précisions à nous communiquer sur l'adresse ou sur un éventuel déménagement connu. Au total, 423 mairies ont été ainsi sollicitées. Les mairies indiquaient souvent que la personne n'était plus domiciliée dans la commune ou ne figurait plus sur leur liste électorale en nous fournissant parfois des indications sur la nouvelle commune. Dans 27 cas, la mairie nous a indiqué un décès, souvent accompagné d'un certificat de décès. Deux mois après l'envoi du questionnaire, les patients n'ayant pas répondu ont été relancés par courrier ($n = 1744$). Au total, par le biais de l'entourage des patients, par lettre ou par téléphone, encore 47 décès nous ont été notifiés.

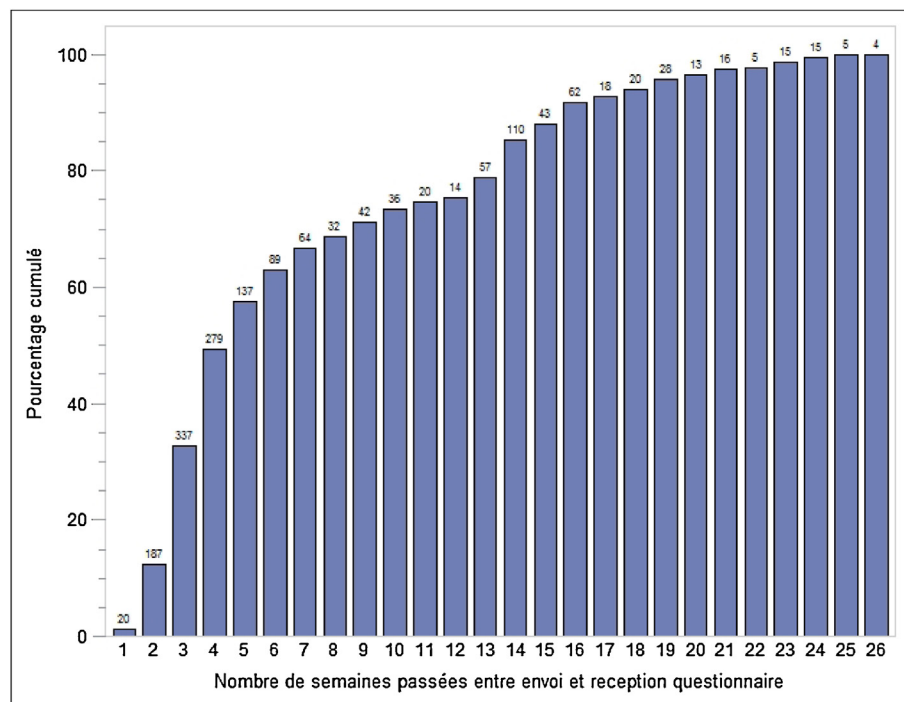


FIGURE 2

Retours des questionnaires ($n = 1671$) dans les semaines après l'envoi

Les nombres situés au-dessus de chaque barre correspondent au nombre de questionnaires reçus par semaine.

La [figure 3](#) montre l'organigramme de l'étude SIMONAL. Des 3317 patients vivants ayant eu un questionnaire, 1671 ont retourné le questionnaire rempli, le taux de réponse étant 50,4 %.

La [figure 4](#) représente la répartition, par centre investigateur, du nombre de patients potentiellement éligibles pour l'étude SIMONAL (couleur rouge), du nombre d'adresses récupérées (couleur jaune) et du nombre de patients ayant finalement répondu au questionnaire (couleur verte). Quelques départements dans le centre et le Sud-ouest de la France ne sont pas représentés dans l'étude, la répartition au niveau national est liée au bassin de recrutement du LYSA entre 1993 et 2007.

Numérisation et double saisies des données SIMONAL

La vérification manuelle, l'anonymisation, la numérisation et le transfert des questionnaires au CTD de Marseille, a été une étape chronophage nécessitant l'embauche d'une aide administrative temporaire pendant 2 mois. La double saisie des questionnaires, accompagnée des spécifications de saisie bien définies, a réduit le risque d'erreurs de saisie et d'interprétation. L'ensemble des étapes SIMONAL est représenté dans un diagramme de Gantt ([figure 5](#)).

La première analyse de cohérence est la comparaison de caractéristiques entre les répondants et non-répondants au questionnaire ([tableau 1](#)). Au niveau âge et sexe les populations de répondants et non-répondants sont similaires (différence statistique sur l'âge mais pas cliniquement significative). Le nombre d'années de suivi (temps entre le premier traitement du lymphome et le remplissage du questionnaire) est plus court pour les répondants que pour les non-répondants et les répondants sont plus souvent issus d'essais cliniques plus récents. Les répondants ont plus souvent été traités par rituximab ou autres thérapies ciblées et ont plus souvent été autogreffés que les non-répondants.

Les données SNIIRAM pour les témoins appariés

La consommation de soins des patients SIMONAL récupérée par le biais du questionnaire médico-économique sera comparée à la consommation de la population générale (contrôle externe) pour étudier s'il y a une éventuelle surconsommation de soins par les patients ayant eu un lymphome. Cette consommation porte sur une période de 12 mois précédant la date d'envoi du questionnaire. Pour cela la CNAMTS nous a fournis pour chaque répondant ($n = 1671$) trois témoins appariés sur le sexe, l'âge et la région de résidence. Nous avons également demandé trois témoins appariés par non-répondants ($n = 1646$) afin de pouvoir

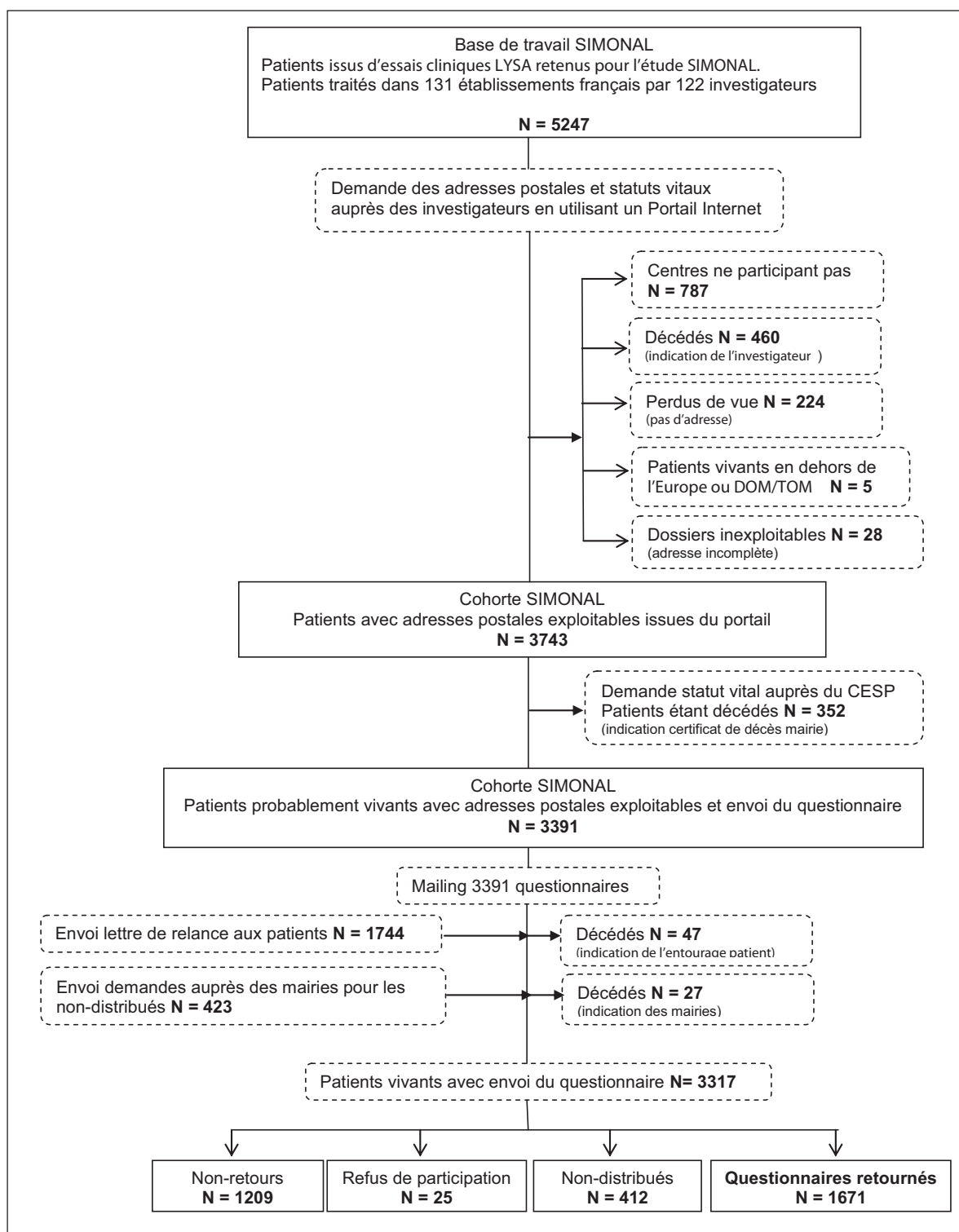


FIGURE 3
Organigramme des différentes étapes du projet Signal detection in MONoclonal and Novel Agents in Lymphoma (SIMONAL)

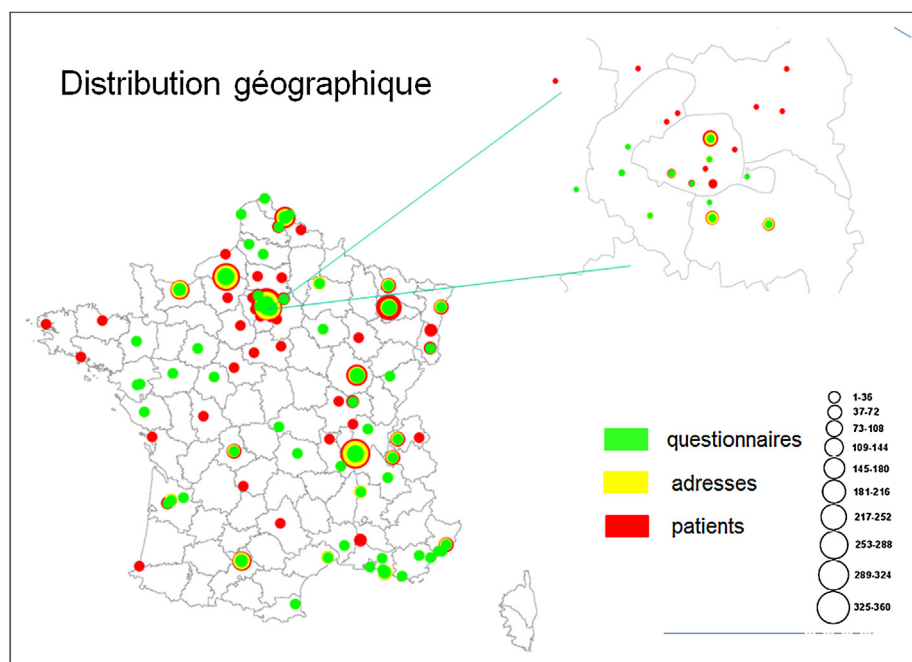


FIGURE 4

Répartition géographique par centre investigateur des patients éligibles pour l'étude Signal detection in MOnoclonal and Novel Agents in Lymphoma (SIMONAL) et les adresses et questionnaires récupérés

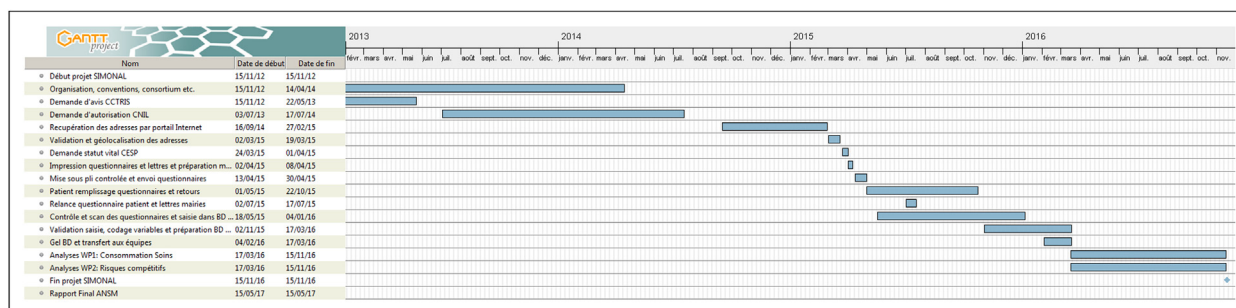


FIGURE 5

Diagramme de Gantt représentant l'ensemble des étapes de l'étude Signal detection in MOnoclonal and Novel Agents in Lymphoma (SIMONAL)

étudier d'éventuelles différences entre ces deux groupes de témoins. Ceci représente donc un groupe de 9951 témoins. Au total 364 tableaux de données SAS nous ont été mis à disposition, 304 concernent le PMSI, 56 le DCIR et 4 tableaux décrivent les bénéficiaires, le DCIR représentant l'ensemble des actes pris en charge par l'assurance maladie hors PMSI. Le tableau de données principal (remboursements annuels aux bénéficiaires) est composé de plus de 120 variables avec autant de lignes que d'actes enregistrés. Chaque tableau contient plus de 1,5 million d'actes pour une année donnée. Les libellés des

variables sont à consulter dans une énorme bibliothèque de valeurs correspondant à 640 tableaux de données. Après avoir sélectionné les variables d'intérêt et leurs modalités il faudra les remodeler afin de les faire correspondre aux informations des patients obtenues dans la partie du questionnaire médico-économique.

Discussion

La vie deux ans après un diagnostic de cancer a fait l'objet d'une enquête française [14]. Par contre, aucune étude n'a encore été

TABLEAU I

Données sociodémographiques et thérapeutiques des répondeurs et non-répondeurs de l'étude SIMONAL

	Total n = 3317	Non-répondeurs n = 1646	Répondeurs n = 1671	p-value
Année de suivi médiane (min-max)	13,5 (5,2-22,4)	14,5 (5,4-22,4)	11,3 (5,2-22,3)	< 0,0001
Âge médiane (min-max)				
Âge actuel	64,3 (24,4-102,1)	64,4 (24,7-102,1)	64,3 (24,4-95,4)	0,02
Âge à la randomisation	51,1 (15,3-87,6)	50,8 (15,3-87,6)	51,3 (16,9-87,2)	0,34
Sexe, n (%)				0,30
Homme	1769 (53,3)	863 (52,4)	906 (54,2)	
Femme	1548 (46,7)	783 (47,6)	765 (45,8)	
Rituximab, n (%)				< 0,0001
Non	1865 (56,2)	1023 (62,1)	842 (50,4)	
Oui	1452 (43,8)	623 (37,9)	829 (49,6)	
Autogreffe, n (%)				0,01
Non	2689 (81,1)	1364 (82,9)	1325 (79,3)	
Oui	628 (18,9)	282 (17,1)	346 (20,7)	
Protocole, n (%)				< 0,0001
< l'an 2000	1710 (51,6)	974 (59,2)	736 (44,0)	
≥ l'an 2000	1607 (48,4)	672 (40,8)	935 (56,0)	

SIMONAL : Signal detection in MONoclonal and Novel Agents in Lymphoma.

publiée sur la consommation de soins de sujets guéris d'un cancer plus de 10 ans après. Sur le plan international, les rares publications manquent souvent de suivi ou de puissance statistique. Les résultats du projet SIMONAL sont attendus par le plan Cancer de l'Inca et l'Académie de médecine qui recommande une vigilance particulière envers les nouveaux agents anti-cancer. Ces derniers pouvant être impliqués dans la survenue de complications vasculaires et de seconds cancers en particulier lorsqu'ils sont administrés sur des longues périodes de type consolidation ou maintenance.

Avant de parvenir à traiter les données obtenues, il y a eu un long chemin à parcourir et de nombreux obstacles à franchir. Pour commencer, le refus par la CNIL de nous permettre de collecter le NIR auprès des patients afin de l'utiliser pour identifier leurs données de consommations de soins dans la base SNIIRAM. Pour combler cette absence de données SNIIRAM consolidées, précises et exhaustives, des questions médico-économiques ont été rajoutées au questionnaire. Ces questions ont alourdi le questionnaire qui était déjà long et les patients ont eu du mal à remplir certaines questions. Les données SNIIRAM des témoins appariés devront ensuite être remodelées afin de correspondre aux données récupérées pour les patients par le biais du questionnaire. Ce travail aurait pu être facilité si nous avions pu avoir accès aux mêmes données de soins SNIIRAM pour nos patients SIMONAL, comme initialement prévu. Ceci aurait évité le biais de déclaration issu du fait que le patient lui-même fournit les données avec tout le manque de précision et d'exhaustivité que l'on peut imaginer et nous n'aurions pas eu les problèmes dus à la comparaison de deux sources de données différentes.

À l'heure actuelle, il y a des initiatives pour faciliter la demande d'accès et étendre les droits d'accès pour l'utilisation des bases de données de santé française, notamment pour les CHU. Ceci doit être vivement encouragé afin, par exemple, de permettre aux chercheurs de pouvoir plus rapidement évaluer des nouveaux parcours de soins ou des nouveaux médicaments. À l'international, la France pourrait également publier d'avantages de travaux, basés sur une base de données nationale, appartenant aux dix plus grandes bases mondiales.

Dans cet article nous avons décrit la façon dont nous avons mis en place l'étude SIMONAL. La méthode de recherche appliquée est le résultat de multiples options envisagées et d'autant de choix fait. Par exemple, pour la récupération des adresses postales des patients nous nous sommes servis d'un portail Internet sécurisé après avoir envisagé l'option de courriers aux investigateurs contenant des tableaux de patients à remplir et les réponses des investigateurs à ressaisir, l'option de fichiers Excel avec mot de passe envoyés aux investigateurs par mail ou encore l'envoi d'une clé USB à chaque investigateur. Finalement nous avons choisi le portail Internet sécurisé qui assure, d'une part, un meilleur niveau de sécurité pour la gestion de données de santé nominatives, et d'autre part, la possibilité d'effectuer un pré-contrôle qualitatif et de cohérence des données à la saisie, ceci malgré le fait que cela n'était financièrement pas la solution la plus avantageuse car le temps de développement était long. Au niveau de la saisie des données des questionnaires réceptionnés, un processus de reconnaissance et de traitement optique a également été envisagé. Celui-ci pouvait être accompagné d'une saisie simple par opérateur afin de confirmer

la qualité de la reconnaissance optique. Néanmoins, cette solution était coûteuse et certains retours d'autres projets n'étaient pas très engageants. Ainsi tout au long du projet les choix ont été multiples. Malgré le fait que le protocole de l'étude semblait bien pensé et assez simple à implémenter, la réelle vie du projet a été différente avec des aspects logistiques et informatiques plus complexes, chronophages et coûteux. Pour budgétiser des futures études, il faut prendre en compte ces aspects en amont et se réserver une marge de manœuvre car il est impossible de prévoir tous les aléas en amont. À titre d'exemple, un décalage d'une phase même minime du projet peut avoir des conséquences importantes sur le reste du projet, notamment lors d'interventions de prestataires : impression des questionnaires prévus en périodes creuses avec le prestataire, finalement décalée de plusieurs semaines et réalisée sur une période très tendue et dans des conditions moins favorables. Ce décalage a des conséquences également sur les embauches de personnels de renfort.

Dans un futur proche les résultats cliniques comparant les effets à long terme des différents traitements utilisés dans les différents protocoles (contrôle interne) seront publiés, suivi par la comparaison médico-économique de la consommation de soins déterminée par le biais du questionnaire avec celles des témoins appariés de la population générale issues de la base SNIIRAM (contrôle externe). Par la suite cette base de données constituée pourra servir pour une multitude d'analyses secondaires, pour étudier la réinsertion dans le monde du travail ou la fertilité et sexualité après un lymphome par exemple. L'infrastructure informatique mise en place pour créer le portail Internet sécurisé pour la récupération des adresses postales des patients par investigateur traitant, pourra également être adaptée pour des nouvelles applications dans de futures études. Cette base constituée de 1671 patients ayant été traités pour un lymphome non Hodgkinien et avec un suivi moyen de presque 13 ans, représente une des plus grandes cohortes au niveau mondial pour cette pathologie. Il est envisagé de procéder

à nouveau à la récupération de données de santé et de consommation de soins pour cette cohorte dans quelques années afin de confirmer les signaux apparus.

Remerciements et soutien financier : nous tenons à remercier tous les investigateurs qui ont pris de leur temps pour renseigner les données d'adresses de leurs patients via le portail internet. Nous adressons un immense remerciement à tous les patients qui ont rempli le long questionnaire SIMONAL.

Centres participants (ordonnés par le nombre de patients validés décroissant) : CHU Lyon-Sud ; hôpital Saint-Louis ; centre Henri-Becquerel ; institut Gustave-Roussy ; CHU Brabois – centre Alexis-Vautrin ; hôpital Henri-Mondor ; CHU de Dijon – centre G.-F.-Leduc ; CHU de Toulouse ; CHRU de Lille ; centre Léon-Bérard ; hôpital Necker ; centre François-Baclesse ; CHU de Strasbourg ; institut Paoli-Calmette ; centre hospitalier de Chambéry ; centre hospitalier de la région d'Annecy ; CHU de Limoges – hôpital universitaire Dupuytren ; CHR de Metz-Thionville – hôpital Mercy ; centre René-Huguenin ; hôpital de Valence ; CHU de Lens ; CHU Côte-de-Nacre ; centre hospitalier René-Dubos ; centre Antoine-Lacassagne ; CHU Robert-Debré ; hôpital Hôtel-Dieu devenu Saint-Antoine ; centre hospitalier Chalon-sur-Saône William-Morey ; CHU de Mulhouse – hôpital Émile-Muller ; centre François-Magendie – centre hospitalier de Libourne ; polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine ; centre hospitalier de Meaux ; hôpital Cochin ; CHU de Nice ; centre hospitalier de Bourg-en-Bresse ; CHU de Lyon – hôpital Édouard-Herriot ; CHU Estaing – centre hospitalier de Montluçon ; hôpital André-Mignot ; hôpital Foch ; CHU de Montpellier-Gui-de-Chauliac ; Saint-Eloi ; CHU de Nîmes-Caremeau ; hôpital d'instruction des armées Percy ; centre Val d'Aurelle-Paul-Lamarque ; clinique Victor-Hugo ; hôpital Bicêtre ; hôpital Saint-Antoine ; CHU Pontchaillou ; centre hospitalier départemental Vendée ; hôpital Antoine-Béclère ; institut de cancérologie de Courlancy ; l'union mutualiste de la gestion des eaux claires – institut Daniel-Hollard ; institut Bergonié ; CHU Bretonneau ; CHU d'Amiens – hôpital Nord ; CHU Hôtel-Dieu ; centre hospitalier de Dunkerque ; CHU d'Angers ; CHU de Saint-Étienne – hôpital Nord – institut de cancérologie de la Loire ; centre hospitalier de Roubaix – hôpital Victor-Provo ; centre hospitalier du Dr Duchenne ; clinique chirurgicale ; centre René-Gauducheau ; centre hospitalier d'Antibes ; centre hospitalier du Pays d'Aix ; CHU Jean-Minjoz ; centre hospitalier de Perpignan ; CHU de Grenoble ; institut Jean-Godinot ; centre hospitalier de Troyes ; CHU de Bordeaux – hôpital Haut-Lévêque ; hôpital de la Conception ; centre hospitalier de Draguignan ; centre hospitalier du Mans ; clinique médicale plein ciel ; hôpital européen Georges-Pompidou ; centre hospitalier de Compiègne ; centre hospitalier de Fréjus-Saint-Raphaël ; centre hospitalier d'Abbeville ; centre hospitalier Martigues ; CHI Toulon La Seyne-sur-Mer – hôpital Sainte-Musse ; CHU d'Amiens – hôpital Sud. Cette étude a été financée par l'ANSM en 2012 et a obtenu l'avis favorable du CCTIRS et l'autorisation de la CNIL (n° DR -204-252).

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Matériel complémentaire

Complément électronique disponible sur le site Internet de *Bulletin du cancer* (<http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.01.007>).

Questionnaire de l'étude

Références

- [1] IARC GLOBOCAN. 2012. <http://globocan.iarc.fr/>.
- [2] Mounier N, Heutte N, Thieblemont C, Briere J, Gaulard P, et al. Ten-year relative survival and causes of death in elderly patients treated with R-CHOP or CHOP in the GELA LNH-985 trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12(3):151-4.
- [3] Mounier N, Anthony S, Busson R, Thieblemont C, Nerich V. Long-term toxicity and fatigue after treatment for non-Hodgkin lymphoma (NHL): an analysis of twelve collaborative Lymphoma Study Association (LYSA) trials, the SIMONAL study. *J Clin Oncol* 2016;34(suppl.):abstr 7518.
- [4] van der Kaaij MA, Heutte N, Meijnders P, Abeillard-Lemoisson E, Spina M, et al. Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'étude des lymphomes de

- l'adulte Cohort Study. J Clin Oncol 2012;30 (3):291-9.
- [5] Portail barracuda : <https://www.barracuda.com/>.
- [6] CMS XOOPS : <http://www.xoops.org/>.
- [7] Librairie phpseclib : <http://phpseclib.sourceforge.net/>.
- [8] Code officiel géographique (COG) : <http://www.insee.fr/fr/methodes/nomenclatures/cog/>.
- [9] Ennov Clinical : <http://fr.ennov.com/besoins/data-management-monitoring-essais-cliniques/>.
- [10] Classification MedDRA : <https://www.meddra.org/>.
- [11] Classification ATC : http://www.whocc.no/atc_dd_index/.
- [12] Plateforme PETRA : <http://www.institut-des-donnees-de-sante.fr/site-download-process/94-ubw155.html/>.
- [13] Logiciel GnuPG (GNU is Not Unix Privacy Guard) : gpg4win sous Windows <https://www.gpg4win.org/>.
- [14] Deuxième enquête – La-vie-deux-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-deux-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-De-l-annonce-a-l-apres-cancer/>.



CrossMark

C-reactive protein (CRP) as a prognostic factor for colorectal cancer after surgical resection of pulmonary metastases

Cong Li, Qi Xu, Lei Chen, Cong Luo, Jieer Ying¹, Jinshi Liu¹

Received 3 July 2016
 Accepted 18 November 2016
 Available online: 4 January 2017

Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, Zhejiang, China

Correspondence:

Jieer Ying, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, Zhejiang, China.
yingjieer1@163.com

Jinshi Liu, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, Zhejiang, China.
liujs@zjcc.org.cn

Keywords

CRP
 Prognosis
 Colorectal cancer
 Resection
 Pulmonary metastases

Summary

Introduction > Pulmonary metastases occur in up to 25% of colorectal cancer (CRC) patients. Many studies have reported that pulmonary metastasectomy might increase 5-year survival of these patients. The aim of this study was to describe our experience with pulmonary metastasectomy for metastatic colorectal cancer and to explore the prognostic value of serum C-reactive protein (CRP) and other factors.

Methods > Between June 2002 and December 2013, the clinicopathological data of 88 patients who underwent resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma were retrospectively reviewed and analyzed. Clinical, investigative and operative data were prospectively collected. Overall survival (OS) was calculated from resection of pulmonary metastases to death.

Results > There were 58 men and 30 women in this study, and their median age was 55 (range 31 to 85). Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) was performed in 59 cases (78%) and 29 patients (19%) underwent thoracotomy. Lung wedge resection and pulmonary lobectomy were performed in 52 (59.1%) and 36 patients (40.9%), respectively. Preoperative elevated CRP was present in 8 (9.1%) patients. After a median follow-up duration of 44 months, the cumulative 5-year survival was 45.4% and the median overall survival (OS) was 57.8 months. A significantly longer survival was observed in patients with normal preoperative CRP level compared with those with CRP level exceeding 10 mg/L (62.6 months vs. 34.3 months, $P = 0.011$). In multivariate analysis, preoperative CRP level was found to be independent significant prognostic factors for survival.

Conclusions > Pulmonary resection of metastatic colorectal cancer might offer a chance to prolong survival including those patients with extrapulmonary metastasis. Preoperative serum CRP level was identified as prognosis-related factor for surgery.

¹ Contributed equally.

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the third commonest malignancy worldwide [1]. Of that, around 5–25% of CRC patients will develop lung metastases at presentation or following colorectal surgery [2]. Due to the development of minimal invasive video-assisted thoracoscopy and the fact that liver metastasectomy contributes to survival improvement, pulmonary metastasectomy has emerged as a potentially curative option in the multimodal management of metastatic CRC [3]. The published 5-year survivals after pulmonary metastasectomy of colorectal origin can be elevated up to 62%, while that of patients without local treatment of pulmonary metastases was less than 5% [4]. Since the 1990s, several studies have looked for possible prognostic features indicating poor survival outcome and disease recurrence after pulmonary metastasectomy, such as metastases numbers, preoperative carcinoembryonic antigen serum (CEA) level, thoracic lymph node involvement and surgical procedures [5–8]. Infiltration of proinflammatory macrophages, cytokines and chemokines in the tumor microenvironment predispose the tumor to further progression, growth, invasion and metastasis [9]. The elevated CRP level, a major nonspecific systemic inflammatory marker, is associated with an increased risk of developing early recurrence and poor outcome following curative resection for colorectal liver metastases [9,10]. However, the relationship between elevated CRP and outcome in patients who had pulmonary resection is unclear. Therefore, the aim of this study is to explore the effects of preoperative CRP on CRC survival following pulmonary metastasectomy.

Patients and methods

Between July 2002 and December 2013, 88 patients underwent resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. Each patient had a proven tissue diagnosis of metastatic colorectal adenocarcinoma. The criteria for resection of pulmonary metastases included unilateral or bilateral resectable lung lesions, no local recurrence of primary lesions, and adequate cardiorespiratory function for complete resection of all pulmonary lesions. Extrapulmonary metastases of little tumor burden were included. CRP measurements were taken on the day before surgery with none of the patients showing clinical signs of sepsis. Clinical, investigative and operative data were prospectively collected from computerized records. Follow-up data were obtained from patients' records and by contacting patients' respective general practitioners. The data were analyzed by SPSS 13.0 version. The prognostic effect of each variable on survival was evaluated using the Kaplan-Meier method and log-rank test. For the multivariate analysis of prognostic factors, the Cox mode was used. *P*-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Patient characteristics

The study included 58 men (65.9%) and 30 women (34.1%), and the median age at time of diagnosis of CRC was 55 years (range 31 to 85 years). The primary tumor location included 25 (28.4%) colon and 63 (71.6%) rectum. Pulmonary metastasis was solitary in 71 patients and multiple in 17 patients (unilateral in 5, bilateral in 12). Five patients had extrapulmonary metastases, including 2 liver solitary metastases (1 of them had liver metastases resection after pulmonary metastasectomy), 1 thoracic lymph nodes metastases, 1 pelvic soft tissue metastasis and 1 pleura metastasis, and none of them received treatment of metastasis. Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) was performed in 59 cases (78%) and thoracotomy in 29 patients (19%). Fifty-two patients (59.1%) underwent lung wedge resection and 36 patients (40.9%) underwent pulmonary lobectomy (*table I*).

Preoperative CRP was elevated (> 10 mg/L) in 8 patients (9.1%). The differences in the clinicopathological features of patients with a normal CRP level compared with an elevated CRP are presented in *table II*. It showed that patients with an elevated CRP had no significant differences in different T or N stage of the primary tumor and site of the tumor.

Survival analysis

Median follow-up duration was 44 months (range 3 to 162 months). The median interval between CRC diagnosis to lung metastasis diagnosis was 25 months (range 0 to 122 months). After pulmonary metastasectomy, disease recurrence was identified in 26 of the 88 patients (distant metastasis in 7, local recurrence in 19). The median interval between pulmonary metastasectomy and disease recurrence was 13.5 months (range 4.2 to 34.8 months). At last follow-up, 51 patients (58.0%) were alive and the cumulative 5-year survival of all patients was 45.4%, and the median survival was 57.8 months.

Among the analyzed prognostic factors, age, gender, maximum tumor size of lung metastasis, localization of the primary tumor, metastases phases, number of lung metastasis, extrapulmonary metastases and preoperative CEA level did not influence survival significantly. However, a significant shorter survival was observed in patients with preoperative serum CRP level exceeding 10 mg/L compared with patients with normal level (34.3 months vs 62.6 months, $P = 0.011$) (*table I*) (*figure 1*). Furthermore, repeated analysis in patients with solitary or multiple lung metastases showed the prognostic value of CRP level. When assessing disease-free survival, patients with an elevated CRP had poorer survival compared with patients of normal CRP level, however, the survival difference was not significant (mDFI: 16.4 vs. 26.4 months, $P = 0.614$). Multivariate analysis further confirmed preoperative serum CRP level to be an independent significant prognostic factor for survival ($P = 0.016$).

TABLE I
Clinical and pathological characteristics of 88 patients and univariate analysis for OS

Factor	Number (%)	OS (months)	P value
Age (years)			
≤ 60	61 (69.3)	57.8	0.475
> 60	27 (30.7)	55.6	0.475
Gender			
Male	58 (65.9)	57.8	0.729
Female	30 (34.1)	67.9	0.729
Tumor size of lung metastasis (cm)			
≤ 3	75 (85.2)	62.6	0.212
> 3	13 (14.8)	47.2	0.212
Primary tumor localization			
Left half colon	9 (10.2)	41.2	0.185
Right half colon	16 (18.2)	67.9	0.185
Rectum	63 (71.6)	61.6	0.185
Metastases phases			
Synchronous metastases	10 (11.4)	46.1	0.661
Metastases phases	78 (88.6)	57.8	0.661
Pulmonary metastases number			
Single	71 (80.7)	62.6	0.23
Multiple	17 (19.3)	49.8	0.23
Extrapulmonary metastasis			
Yes	5 (5.7)	39.5	0.756
No	83 (94.3)	57.8	0.756
Surgical procedures			
VATS	59 (67.0)	62.6	0.516
Thoracotomy	29 (33.0)	57.8	0.516
Resection range			
Lung wedge resection	52 (59.1)	67.9	0.696
Pulmonary lobectomy	36 (40.9)	57.8	0.696
Preoperative CEA level			
Normal	64 (72.7)	62.6	0.142
Elevated	24 (27.3)	42	0.142
Preoperative CRP level			
Normal	80 (90.9)	62.6	0.011
Elevated	8 (9.1)	34.3	0.011

TABLE II
Relationship between preoperative CRP levels and clinicopathological variables

Variable	Normal CRP (< 10 mg/L, n = 80)	Elevated CRP (> 10 mg/L, n = 8)	P
Gender			
Male	52	6	0.711
Female	28	2	0.711
T status			
T1-2	13	1	0.981
T3-4	67	7	0.981
N status			
N0	41	3	0.713
N+	39	5	0.713
Site			
Left half colon	8	1	0.898
Right half colon	15	1	0.898
Rectum	57	6	0.898
Synchronous metastases			
Yes	9	2	0.261
No	71	6	0.261
Preoperative CEA			
< 5 ng/mL	59	5	0.678
> 5 ng/mL	21	3	0.678

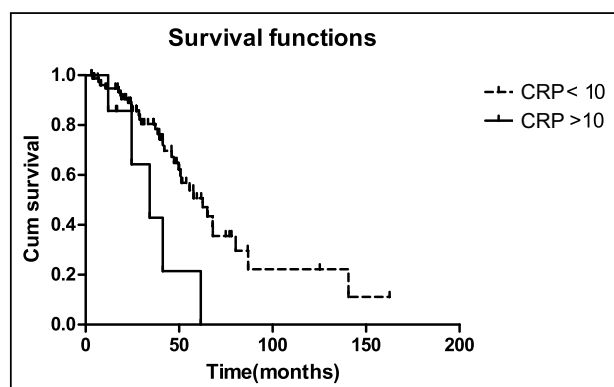


FIGURE 1
Probability of survival of patients with elevated preoperative CRP level versus patients with normal preoperative CRP level ($P = 0.011$)

Discussion

CRP is an acute phase protein, synthesized and secreted by the liver and is part of the inflammatory response. An increase in CRP is seen in many conditions, including infection, inflammation, malignancy, tissue infarction and trauma [11]. Previous research has proposed a reciprocal induction between inflammation and cancer [12,13]. Tumor growth might lead to visceral tissue inflammation and increased CRP levels [14]. In addition, inflammatory cells potentially promote tumor growth and this mechanism might cause neoplastic spread and metastasis [15]. Therefore, tumor progression is a complex process that depends not only on the intrinsic properties of the tumor, but also on its interaction with the host cells [9].

Several studies have reported that elevated preoperative CRP was associated with poor survival outcome for all stages of colorectal cancer, no matter of the CRP cutoff point [16-18]. This study showed that even though preoperative CRP only present in less than 10 percent of patients, it was associated with a poor overall survival in patients who had pulmonary

resection for colorectal metastases. This is partially consistent with previous studies that found a positive correlation between elevated preoperative CRP levels was a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases [10]. Therefore, this finding has important implications for selection of patients for pulmonary resection and prediction of survival.

Several hypotheses have attempted to explain the associations between elevated CRP levels and poor colorectal cancer prognosis. First, elevated CRP levels may simply reflect a nonspecific inflammatory response to tumor necrosis or local tissue damage

[9]. Second, it created a microenvironment that favors tumor angiogenesis, proliferation, growth and metastases [19].

In conclusion, surgical resection of pulmonary metastases offers a chance to prolong survival even though there were extrapulmonary metastases, especially for patients with high preoperative CRP level. The inverse relationship between systemic inflammatory response and tumor lymphocyte infiltration and prognosis has important clinical implications.

Disclosure of interest: the authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69–90.
- [2] Gonzalez M, Ris HB, Krueger T, Gervaz P. Colorectal cancer and thoracic surgeons: close encounters of the third kind. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12(4):495–503.
- [3] Treasure T. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: weak evidence and no randomised trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(2):300–2.
- [4] Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(3):732–9.
- [5] Iizasa T, Suzuki M, Yoshida S, Motohashi S, Yasufuku K, et al. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2006;82(1):254–60.
- [6] Zabaleta J, Aguinagalde B, Fuentes MG, Bazterargui N, Izquierdo JM, et al. Survival after lung metastasectomy for colorectal cancer: importance of previous liver metastasis as a prognostic factor. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(9):786–90.
- [7] Iida T, Nomori H, Shiba M, Nakajima J, Okumura S, et al. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. *Ann Surg* 2013;257(6):1059–64.
- [8] Borasio P, Gisabella M, Billé A, Righi L, Longo M, et al. Role of surgical resection in colorectal lung metastases: analysis of 137 patients. *Int J Colorectal Dis* 2011;26(2):183–90.
- [9] Wong VK, Malik HZ, Hamady ZZ, Al-Mukhtar A, Gomez D, et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2007;96(2):222–5.
- [10] Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7(10):1407–18.
- [11] Selby J, Prabhudesai A. Can C-reactive protein predict the severity of a postoperative complication after elective resection of colorectal cancer? *Int J Colorectal Dis* 2014;29(10):1211–5.
- [12] Moore MM, Chua W, Charles KA, Clarke SJ. Inflammation and cancer: causes and consequences. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87(4):504–8.
- [13] Sgambato A, Cittadini A. Inflammation and cancer: a multifaceted link. *Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14(4):263–8.
- [14] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357(9255):539–45.
- [15] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420(6917):860–7.
- [16] Hamilton TD, Leugner D, Kopciuk K, Dixon E, Sutherland FR, et al. Identification of prognostic inflammatory factors in colorectal liver metastases. *BMC Cancer* 2014;14:p542.
- [17] Nozoe T, Saeki H, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator of prognosis in esophageal carcinoma. *Am J Surg* 2001;182(2):197–201.
- [18] McMillan DC, Wotherspoon HA, Fearon KC, Sturgeon C, Cooke TG, et al. A prospective study of tumor recurrence and the acute-phase response after apparently curative colorectal cancer surgery. *Am J Surg* 1995;170(4):319–22.
- [19] Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011;48(4):155–70.



Prévention des cancers en France : quel rôle pour les professionnels de santé ?

Andrea Lasserre, Julie Gaillot, Antoine Deutsch, Claire Chauvet, Dominique Bessette, Raphaëlle Ancellin

Reçu le 28 octobre 2016
Accepté le 5 novembre 2016
Disponible sur internet le :
5 janvier 2017

Institut national du cancer, département prévention, pôle santé publique et soins,
52, avenue André-Morizet, 92513 Boulogne-Billancourt, France

Correspondance :

Andrea Lasserre, Institut national du cancer, département prévention, pôle santé publique et soins, 52, avenue André-Morizet, 92513 Boulogne-Billancourt, France.
alasserre@institutcancer.fr



Mots clés

Cancers
Facteurs de risque
Plan cancer
Prévention
Professionnels de santé

Résumé

Près de 40 % des cancers sont imputables à un comportement évitable vis-à-vis des facteurs de risque de cancers. Une prévention efficace des cancers passe notamment par une meilleure prise en compte du poids respectif des différentes causes de cancer par les professionnels de santé. Leur implication est nécessaire à plusieurs niveaux. En prévention primaire, non seulement pour les vaccinations, la détection et l'accompagnement au sevrage des addictions, mais aussi par une meilleure prise en compte chez leurs patients de l'ensemble de facteurs de risques de cancer comportementaux. Cette implication est indispensable lors de la prise en charge et du suivi des patients atteints d'un cancer. Ainsi, renforcer l'adhésion des patients ayant un cancer aux conseils de prévention (arrêt du tabac, réduction de la consommation d'alcool, pratique d'une activité physique, réduction de la sédentarité, réduction de la surcharge pondérale, adoption d'une alimentation diversifiée et équilibrée) apparaît comme un nouvel enjeu de la prise en charge personnalisée en cancérologie qui ne vise plus seulement à diminuer l'incidence du cancer, mais aussi à réduire ses risques de morbidité et de mortalité à long terme.

Keywords

Cancer plan
Cancers
Health professionals
Prevention
Risk factors

Summary**Cancer prevention in France: Implication of health professionals**

Almost 40% of cancers are attributable to preventable cancer risk factors related to behavior. Health professionals must take into account the respective weight of the different causes of cancer to enforce effective cancer prevention. Their involvement is needed on several levels. In primary prevention, not only for vaccinations, detection and support the withdrawal of addiction, but also by a greater consideration in their patients of all cancer risk behavioral factors. This involvement is essential in the care and monitoring of patients with cancer. Thus, enhancing patient compliance with cancer prevention tips (stopping smoking, reducing alcohol consumption, practice physical activity, physical inactivity reduction, reduction of overweight, adopting a diversified and balanced diet) appears as a new challenge of personalized care in oncology that not only aims to reduce the incidence of cancer but also to reduce the risks of morbidity and long-term mortality.

Les cancers sont la première cause de mortalité en France et représentent aussi la première cause de mortalité prématurée (avant 65 ans) chez l'homme comme chez la femme, loin devant les maladies de l'appareil circulatoire. Chaque année, ce sont près de 84 100 hommes et 65 400 femmes qui décèdent par cancers [1].

La prévention primaire des cancers, maladies multifactorielles, repose sur l'identification et la connaissance de leurs causes.

Les facteurs de risque des cancers

Les facteurs à l'origine des cancers n'ont, à l'heure actuelle, pas tous été identifiés. Moins de 10 % des cancers seraient héréditaires [2], et plus d'un tiers des cas et des décès par cancers pourraient être évités grâce à des changements de comportements et de modes de vie [3-5]. Ainsi, sur les 355 000 nouveaux cas de cancers diagnostiqués chaque année en France, plus de 140 000 (40 %) seraient liés à des facteurs de risque évitables. La prévention constitue donc un moyen d'agir essentiel et un enjeu prioritaire dans la lutte contre les cancers [4].

D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), un facteur de risque est tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme. En cancérologie, il s'agit des facteurs internes à l'individu ou externes qui peuvent favoriser le développement d'un cancer. Le principal facteur de risque interne est l'âge. Les facteurs externes peuvent être de nature chimique (substances cancérogènes contenues dans la fumée du tabac, l'alcool, l'arsenic, le benzène, l'amiante...), physique (rayonnements ultraviolets et ionisants) ou biologique (liés à des virus ou des bactéries), des éléments de mode de vie (par exemple tabagisme, consommation d'alcool), de l'environnement professionnel (poussières des bois, amiante...). Les facteurs de risque agissent souvent en interaction, voire en synergie, comme le tabac et l'alcool pour les cancers de la cavité buccale.

Le [tableau I](#) résume les principaux facteurs de risque de cancers (hors facteurs d'exposition professionnelle) et le [tableau II](#) les principaux facteurs de risques reconnus en milieu professionnel. Certains facteurs réduisent le risque de cancers. Ainsi, l'activité physique, la consommation de fruits et de légumes, de fibres alimentaires et de produits laitiers s'avèrent bénéfiques vis-à-vis de certains cancers ([tableau III](#)).

Poids respectifs des facteurs de risque de cancers

Les principaux facteurs de risque de cancers en France et leurs poids relatifs ont été publiés en 2007 dans un rapport du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) [6]. Ces facteurs de risque ont été classés par ordre d'importance en fonction de leur poids sur la survenue de cancers (fraction attribuable, FA), qui témoigne de la part de cancers attribuables à un facteur de risque donné. Ce rapport n'a concerné que les facteurs qui étaient classés comme cancérogènes avérés (groupe 1¹) par le CIRC en 2000 ([tableau IV](#) et [figure 1](#)).

Le tabac apparaissait comme le facteur à l'origine du plus grand nombre de cancers, loin devant tous les autres facteurs identifiés, responsable de près de 20 % des cancers et 24 % des décès par cancers. Venaient ensuite l'alcool, les agents infectieux, la sédentarité, l'obésité et le surpoids, les traitements hormonaux, les rayons ultraviolets, les risques professionnels, et la pollution ([figure 1](#)).

¹ Établie par des commissions d'experts internationaux, cette classification porte sur des agents cancérogènes (agents chimiques, agents biologiques, agents physiques). Elle n'a pas de caractère réglementaire, mais permet d'apporter des informations utiles à l'évaluation pour des agents non répertoriés par la classification européenne. Les 5 catégories de classification du CIRC : groupe 1 : cancérogène pour l'homme ; groupe 2A : probablement cancérogène pour l'homme ; groupe 2B : peut-être cancérogène pour l'homme ; groupe 3 : inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme ; groupe 4 : probablement pas cancérogène pour l'homme (groupe ne contenant qu'une seule substance).

TABLEAU I

Principaux facteurs de risque reconnus¹ et localisations de cancers dans lesquels ils sont impliqués. IARC 2007 [5]

Facteur de risque	Localisation des cancers
Alcool ^{2,3}	Cavité buccale, larynx, œsophage, pharynx, sein, colorectal, foie
Infections	
Helicobacter pylori	Estomac
Papillomavirus humains	Col de l'utérus, pharynx, anus
Virus d'Epstein-Barr	Lymphome de Burkitt
Virus de l'hépatite B et C	Foie
Obésité et surpoids ^{2,3}	Colorectal, œsophage, pancréas, rein, endomètre, sein (après la ménopause), foie, vésicule biliaire, ovaire, hématopoïétiques
Pollution atmosphérique ⁴	Poumon
Radon	Poumon
Soleil et UV artificiels	Mélanome, cancers cutanés
Sel et aliments salés ^{2,3}	estomac
Suppléments à base de bêta-carotène ^{2,3}	Poumon, estomac
Tabac	Poumon, cavité buccale, pharynx, larynx, vessie, cavité nasale, sinus, œsophage, estomac, foie, pancréas, côlon, rectum, rein, leucémie myéloïde, col de l'utérus, ovaire, sein
Traitements hormonaux de la ménopause-contraceptifs oraux ⁵	Endomètre, sein, ovaire
Viandes rouges/charcuteries ^{2,3}	Côlon-rectum

En gras : les organes dont le facteur de risque a une très forte association (>35 %). Seuls les contraceptifs oraux de première et seconde générations ont été pris en compte. Il a été constaté une augmentation réelle, mais faible du risque de cancer du sein diminuant après l'arrêt du traitement, et que les femmes sous contraceptifs oraux estroprogestatifs présentent un risque moindre d'être atteintes d'un cancer de l'ovaire et d'un cancer de l'endomètre.

¹à l'exclusion des facteurs de risque professionnels.

²World Cancer Research Fund International [6].

³Rapport INCa nutrition et cancers, 2015 [7].

⁴Loomis et al., 2013 [20].

⁵Grosse Y et al., 2009 [21].

Très peu d'études actualisant les FA de cancers ont été réalisées pour la France depuis la publication du CIRC. Une mise à jour est en cours, et prendra en compte les évolutions depuis la période considérée par l'étude, en particulier sur les points suivants :

- les facteurs liés à l'alimentation, notamment la consommation insuffisante de fruits et légumes, l'excès de viandes rouges et de charcuteries, le manque de fibres et l'excès de sel, dont l'impact sur le risque de cancer est aujourd'hui établi [7]. Une étude anglaise incluant ces facteurs et publiée en 2011, a évalué leur part attribuable à 9,2 % des cancers (4,5 %, insuffisance de fruits et de légumes ; 2,7 %, viandes rouges et charcuterie ; 1,5 %, insuffisance de fibres alimentaires ; 0,5 %, excès de sel) [3] ;
- la surcharge pondérale en France, en 2000, était responsable de la survenue de 6 148 cas des cancers qui représentaient 1,4 % des cas des cancers chez l'homme et 3,3 % chez la femme. Moins de 2 % des décès par cancers en France en 2000 ont été attribués au surpoids et à l'obésité. Cependant, la prévalence du surpoids et de l'obésité a nettement augmenté

depuis 1985 (date d'exposition prise en compte dans l'étude du CIRC). De nouvelles études estiment une FA du surpoids et de l'obésité entre 1,4 % et 3,1 % pour les hommes et entre 2,3 % et 6,1 % pour les femmes en France [8,9].

Le CIRC rapportait qu'une part non négligeable de cancers (2,1 %) était attribuable aux traitements hormonaux : or, du fait de la forte diminution des prescriptions de traitements hormonaux de la ménopause intervenue depuis, cette part devrait être réévaluée à la baisse [10].

Le CIRC a classé en juillet 2009, ultérieurement au rapport 2007, l'ensemble du spectre UV (UVA, UVB, UVC) ainsi que les appareils de bronzage comme « cancérogènes certains pour l'homme » (groupe 1) [11], et il a été estimé que l'exposition aux cabines de bronzage représente une FA de 4,6 % pour les mélanomes [12]. Néanmoins, cette proportion ne modifiera pas significativement la part des UV dans la survenue de la totalité des cancers calculée dans le rapport du CIRC 2007. En revanche, l'augmentation de l'incidence des cancers cutanés depuis 2000 serait à prendre en compte.

TABLEAU II
Principaux facteurs de risque reconnus en milieu professionnel¹.
IARC 2007 [5]

Facteur de risque	Localisation des cancers
Amiante	Mésothéliome, poumon
Amines aromatiques	Vessie
Arsenic	Poumon, vessie, peau
Benzène	Leucémie
Cadmium	Poumon
Chlorure de Vinyle	Angiosarcome hépatique et carcinome hépatocellulaire
Chrome	Nez et sinus, poumon
Formaldéhyde	Nasopharynx
Hydrocarbures polycycliques aromatiques, goudron, bitume	Larynx, poumon, vessie
Huiles minérales	Peau
Industries du caoutchouc	Vessie, leucémie
Nickel	Nez et sinus, poumon
Pesticides arsenicaux	Foie, peau, poumon
Peintures	Poumon, vessie
Poussières de bois et du cuir	Nez et sinus
Rayons X, rayons gamma	Leucémie, sein, poumon, vessie, rein, os, thyroïde
Silice	Poumon
Trichloréthylène	Rein

¹IARC Monographs : the known causes of human cancer by organ site [22].

La part de cancers liés aux expositions professionnelles estimée par le CIRC à 1,6 % est apparue sous-évaluée, notamment du fait du caractère incomplet des facteurs et des cancers pris en compte dans cette analyse. Une étude de l'Institut de veille

TABLEAU III
Facteurs protecteurs de cancers. WRCF [6] ; Rapport INCa [7]

Facteur protecteur	Localisation des cancers diminués
Activité physique	Sein, côlon, endomètre, poumon
Allaitement	Sein
Fibres alimentaires	Côlon-rectum
Fruits et légumes	Cavité buccale, pharynx, larynx, œsophage, estomac, poumon
Produits laitiers	Côlon-rectum

TABLEAU IV
Cas et décès par cancer attribués aux différents facteurs de risque en France en 2000 (IARC 2007)

Facteur de risque ¹	Cas de cancers		Décès par cancer	
	Nombre	FA (%)	Nombre	FA (%)
Tabac	50 561	18,2	34 383	23,9
Alcool	22 670	8,1	9880	6,9
Agents infectieux	9077	3,3	5378	3,7
Inactivité physique	6321	2,3	2239	1,6
Obésité et surpoids	6148	2,2	2316	1,6
Traitements hormonaux	5828	2,1	1239	0,9
Exposition aux UV	5614	2,0	1047	0,7
Expositions professionnelles	4327	1,6	3439	2,4
Polluants ²	298	0,1	272	0,2

¹Classé selon le nombre de cas de cancer dans les deux sexes.

²En ne tenant compte que des agents cancérigènes reconnus (classe 1) en 2000. Les auteurs avaient estimé que si l'effet cancérigène de la pollution atmosphérique, notamment celui de particules fines, était confirmé, ce qui a été le cas en 2012 pour les particules fines et en 2013 pour la pollution atmosphérique, et si 50 % des Français y étaient exposés avec une augmentation du risque de cancer du poumon de 7 %, ce pourcentage atteindrait 0,83 % chez les hommes et 0,4 % chez les femmes. On se trouverait alors près de 1 %.

sanitaire (InVS), fournit une fourchette située entre 4,5 % et 8 % des cancers [13].

Concernant la pollution, le CIRC avait initialement évalué la part de cancers attribuables à ce facteur à 0,1 %, en prenant en considération uniquement le tabagisme passif et l'amiante résidentiel. Il avait cependant estimé que si les particules fines et la pollution atmosphérique venaient à être classées cancérigènes et qu'on les prenait en compte avec les autres polluants étudiés, on pourrait considérer que 0,85 % des cancers seraient liés à la pollution de l'air. Depuis, la pollution atmosphérique et les composants particuliers qui en font partie ont été classés cancérigènes de groupe 1 et la part de l'environnement mériterait d'être réévaluée. Doll et Peto avaient estimé aux États-Unis, en 1980, qu'entre 1 à 5 % des décès par cancers seraient dus à la pollution [14].

Difficulté de la prise en compte des facteurs de risque environnementaux des cancers dans le calcul de la fraction attribuable (FA)

L'approche par estimation de la FA est pertinente dès lors que la relation de cause à effet entre l'exposition et le risque est connue et que la prévalence d'exposition est précisément quantifiable. L'estimation des FA est ainsi possible ou envisageable pour certains cancers en lien avec des agents environnementaux bien

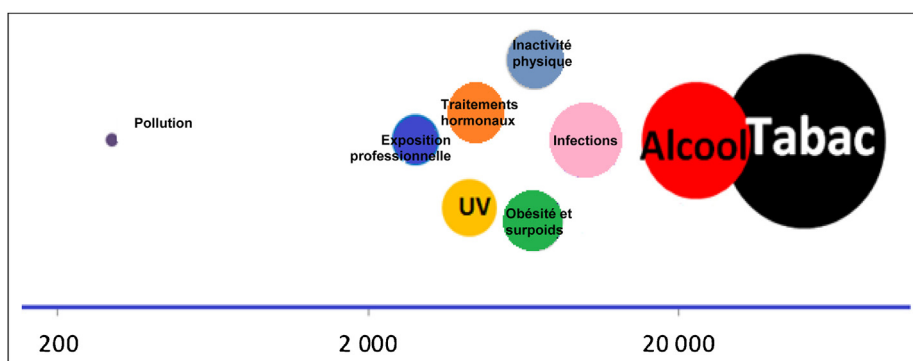


FIGURE 1

Nombre de cas de cancers attribuables aux différents facteurs de risque de cancer en France en 2000 publié par le CIRC en 2007. Infections (*Helicobacter pylori*, Papillomavirus, Hépatites B et C, Epstein-Barr)

identifiés (exposition professionnelle à l'amiante, au benzène, exposition aux UV, au radon). En revanche, la méthode des FA ne permet pas de prendre en compte des notions qui ont émergé postérieurement à l'introduction de cette méthode : effet cocktail, effets à faibles doses aux périodes critiques du développement, mécanismes épigénétiques et interactions gènes-environnement, etc. Pour un grand nombre de facteurs environnementaux, le lien avec le cancer est aujourd'hui mal connu, insuffisamment étudié et difficilement quantifiable (*encadré 1*).

La prévention des cancers : prioriser les actions

L'ambition du Plan cancer 2014-2019 [15] vise à réduire de moitié le nombre de décès liés à des facteurs de risque évitable d'ici 20 ans. Une prévention efficace passe par une meilleure prise en compte du poids respectif des différentes causes de cancer par les professionnels de santé et les scientifiques pour guider les actions des pouvoirs publics et mieux informer la population sur les risques avérés.

ENCADRÉ 1

L'Institut national du cancer publie une collection de fiches repères qui synthétisent, à un temps donné, les connaissances scientifiques, techniques et réglementaires, sur une thématique liée aux cancers. Ces fiches présentent aussi les actions de politiques publiques mises en œuvre dans un domaine. Ces fiches sont téléchargeables sur e-cancer.fr.

À ce jour, la collection comprend une trentaine de fiches, parmi lesquelles :

- la prévention primaire des cancers en France (2015) ;
- traitements hormonaux et risque des cancers (2015) ;
- pesticides et cancers (2014) ;
- surpoids, obésité et risque de cancers (2013) ;
- activité physique et cancer (2012).

Une meilleure implication des professionnels de santé

L'implication des professionnels de santé est utile et nécessaire à plusieurs niveaux dans les dispositifs de prévention. En prévention primaire, ils ont un rôle non seulement pour réaliser la détection et l'accompagnement au sevrage des addictions, les vaccinations, mais aussi pour évaluer et prendre en compte l'ensemble des facteurs de risque de cancer comportementaux de leurs patients, et relayer auprès d'eux une information étayée scientifiquement qui puisse les aider à faire des choix éclairés, facilitateurs des changements de comportements, et pour lutter contre les idées reçues sur les sujets qui font débat en santé [16].

Une priorité d'action : la lutte contre le tabac

Le tabac est, de loin, le premier facteur de risque évitable de cancers en France. Au-delà du cancer du poumon, le plus mortel en France, le tabac est également impliqué dans d'autres localisations de cancers (dont les voies aérodigestives supérieures, la vessie, le pancréas, le rein, le foie, le col de l'utérus, l'estomac, certaines leucémies, l'ovaire, le côlon, le rectum et, probablement le sein). Ne pas commencer à fumer ou, arrêter de fumer est ainsi la meilleure stratégie pour réduire son risque de cancer. Quel que soit l'âge, le bénéfice à l'arrêt du tabac existe toujours, et ce gain s'avère d'autant plus important que le sevrage tabagique est plus précoce.

Le Plan cancer 2014-2019 fait de la lutte contre les cancers liés au tabac une priorité en lançant le Programme national de réduction du tabagisme (PNRT) [17] qui a pour objectif de réduire la prévalence du tabagisme d'un tiers d'ici 10 ans. Les professionnels de santé ont un rôle très important à jouer dans la prévention du tabagisme et l'aide au sevrage. Un fumeur a en effet 80 % plus de chance d'arrêter de fumer s'il reçoit de l'aide d'un professionnel de santé.

Dans le cadre précis de la prise en charge en cancérologie, la consommation de tabac est associée à une moins bonne survie, à un risque accru de récurrence et de second cancer primitif, mais

aussi à une augmentation de la toxicité de ses thérapies (risques périopératoires, radiothérapie. . .) et à une dégradation de la qualité de vie des patients. L'arrêt du tabac doit être considéré comme un élément à part entière du traitement des cancers, quels qu'en soient la localisation et le stade. Tous les professionnels de santé intervenant en cancérologie ont un rôle à jouer pour l'arrêt du tabac des patients atteints de cancer. Le repérage systématique de la consommation, la délivrance d'un conseil d'arrêt adapté et la proposition d'un sevrage doivent être intégrés à la prise en charge thérapeutique pour tout patient fumeur. Cette démarche doit logiquement être initiée dès le début de la prise en charge, en particulier avant la chirurgie, et maintenue tout au long du parcours de soins et du suivi. L'Institut national du cancer met à disposition des équipes impliquées dans la prise en charge des patients atteints de cancer des outils pratiques pour les aider à suivre et accompagner leurs patients dans une démarche d'arrêt de tabac (*voir encadrés 2 et 3*) [18,19].

L'assurance maladie accompagne l'arrêt du tabac, en remboursant, sur prescription établie par un médecin, un infirmier, un kinésithérapeute, une sage-femme, les traitements par substituts nicotiniques à hauteur de 50 € par année civile et par bénéficiaire. Les patients atteints de cancer, les femmes enceintes et les jeunes de 20 à 25 ans peuvent bénéficier d'un forfait de remboursement de 150 €.

Mieux faire connaître les facteurs nutritionnels

Source de facteurs de risque comme de facteurs protecteurs, la nutrition, qui englobe à la fois l'alimentation (y compris l'alcool),

ENCADRÉ 2

La lutte contre le tabagisme est essentielle à toutes les étapes du parcours de soins et du suivi. L'Institut national du cancer met à la disposition des professionnels de santé des outils pour l'aide à la pratique :

- une brochure présentant les éléments clés pour mieux appréhender les bénéfices de l'arrêt du tabac, les modalités et différents niveaux d'intervention ;
- une deuxième brochure plus synthétique destinée aux équipes hospitalières ;
- une troisième brochure à remettre à chaque patient.



ENCADRÉ 3

L'Institut national du cancer créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, l'Institut national du cancer est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France. Groupement d'intérêt public, il rassemble en son sein l'État, les grandes associations de lutte contre le cancer, les caisses d'assurance maladie, les fédérations hospitalières et les organismes de recherche.

Ses missions :

- assurer une approche globale des pathologies cancéreuses ;
- stimuler l'innovation ;
- produire des expertises et recommandations pour les décideurs et professionnels de santé ;
- animer les organisations territoriales en cancérologie ;
- analyser les données pour mieux orienter l'action ;
- informer et diffuser les connaissances liées aux cancers.

Retrouvez l'ensemble des publications de l'Institut national du cancer sur www.e-cancer.fr.

le statut pondéral et l'activité physique, fait partie des facteurs comportementaux sur lesquels il est possible d'agir en prévention des cancers.

Les professionnels de santé peuvent encourager des comportements, modes de vie ou habitudes alimentaires favorables à la réduction des risques vis-à-vis des cancers.

Souvent minimisé, le caractère cancérogène de l'alcool est clairement établi dans le développement de plusieurs localisations de cancers (bouche, pharynx, larynx, œsophage, côlon, rectum, foie, et sein) et ce risque augmente de manière linéaire avec la dose d'alcool consommée, quelles que soient les boissons et sans effet de seuil. La réduction de la consommation (en quantité et en fréquence) et la prise en charge des buveurs dépendants sont déterminantes. Ainsi, les actions d'information sur les risques liés à l'alcool, le repérage précoce d'un usage problématique de l'alcool et l'orientation des patients vers des structures spécialisées de prise en charge doivent être renforcées.

Pour prévenir le surpoids et l'obésité, il faut inciter les patients à la pratique d'une activité physique régulière, à limiter les activités sédentaires, et promouvoir auprès d'eux une alimentation équilibrée et diversifiée. Pour les sujets présentant un surpoids, une obésité ou un gain de poids rapide et important à l'âge adulte, un accompagnement et éventuellement une prise en charge sont à envisager.

Prévenir les facteurs de risque infectieux

Les stratégies de prévention peuvent intervenir à différents niveaux, et sont encore sous utilisées pour les facteurs de risque infectieux : en évitant la contamination par la vaccination lorsqu'elle est possible (HPV et VHB), par l'usage du préservatif (VHB et VHC) ; en détectant et en prenant en charge l'infection le plus précocement possible (dépistage des infections à VHC, VHB et

traitement des infections à *Helicobacter pylori*) ; en surveillant régulièrement l'éventuelle apparition de lésions précancéreuses (par frottis cervical chez les femmes de 25 à 65 ans, vaccinées ou pas).

Contribuer à la prévention et au suivi des expositions professionnelles

La prévention des expositions professionnelles relève de la responsabilité des employeurs. Néanmoins, les professionnels de santé peuvent contribuer notamment au renforcement du suivi médical des personnes exposées, ou ayant été exposées à des risques de cancers professionnels, en veillant à une bonne articulation entre les médecins du travail et les médecins traitants, en contribuant à un meilleur repérage des cancers en maladie professionnelle ou en contribuant à l'information des patients sur leurs droits en matière de reconnaissance et de suivi médical.

Intégrer une démarche de prévention dans le parcours en cancérologie

Renforcer l'adhésion des patients ayant un cancer aux conseils de prévention (arrêt du tabac, réduction de la consommation d'alcool, pratique d'une activité physique, réduction de la sédentarité, réduction de la surcharge pondérale, adoption d'une alimentation diversifiée et équilibrée) apparaît comme un nouvel enjeu de la prise en charge personnalisée en cancérologie qui ne vise plus seulement à diminuer l'incidence du cancer, mais aussi à réduire ses risques de morbidité et de mortalité à long terme. La consommation de tabac, d'alcool et l'obésité sont des facteurs clairement associés à la survenue de cancers, mais sont aussi à l'origine d'autres pathologies et favorisent la/une dégradation de la qualité de vie.

Le diagnostic de cancer modifie le rapport à la santé du patient. Un grand nombre d'entre eux est ainsi à la recherche de nouveaux repères de vie (médecines alternatives, prise de compléments alimentaires, modifications des habitudes alimentaires...) pour optimiser leur chance de survie et diminuer les effets secondaires des traitements, ceci parfois sans en informer leur médecin. L'annonce d'un diagnostic est, contrairement aux idées reçues, un moment opportun pour aborder les attitudes utiles de prévention, et en particulier pour inciter à l'arrêt du tabac. Les oncologues sont parfois en retrait sur les conseils de prévention considérés parfois comme d'effet

marginal par rapport au traitement oncologique ou susceptible de priver leurs patients des seuls plaisirs qui leur restent.

Les mesures annoncées dans le Plan cancer visent à sensibiliser et mobiliser les acteurs de la prise en charge des patients atteints de cancer (oncologue, infirmier, médecin généraliste, équipes soignantes...) sur cette thématique, pour aboutir à une systématisation de l'accompagnement au sevrage des patients fumeurs, et à une meilleure prise en considération de la consommation d'alcool des patients accompagnée d'une information sur ses dangers, à la promotion de l'activité physique et de comportements nutritionnels adaptés.

Conclusion

Près de 40 % des cancers sont imputables à un comportement évitable vis-à-vis des facteurs de risque de cancers. Une prévention efficace des cancers passe notamment par une meilleure prise en compte du poids respectif des différents facteurs de risque de cancer. L'action des professionnels de santé, en relais de l'action publique, doit donc se renforcer et viser en premier lieu à diminuer la prévalence de la consommation de tabac, à réduire la consommation régulière d'alcool et à promouvoir les pratiques alimentaires et les pratiques d'activité physique, à améliorer la prévention des cancers liés à des infections, à renforcer la protection et le suivi des travailleurs exposés aux agents cancérigènes, et à investiguer l'impact des expositions sur le long terme aux polluants de notre environnement et de notre alimentation.

Les mesures de prévention, au-delà de la diminution de l'incidence des cancers, ont montré leur efficacité chez les patients atteints de cancers sur la tolérance des traitements, la diminution des complications, la diminution du risque de second cancer et au total ont un impact sur la morbidité et le pronostic de la maladie. Les professionnels de santé ont un rôle prépondérant pour identifier les conduites à risque et proposer les stratégies individuelles les plus adaptées pour réduire les expositions aux facteurs de risque principaux, mais aussi prévenir la désinformation et lutter contre les idées reçues sur les sujets qui font débat en santé.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Les cancers en France. In: Édition 2015. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer, collection état des lieux et des connaissances; 2016. Available from: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/>.
- [2] Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland. *N Eng J Med* 2000; 343:78-85.
- [3] Parkin DM. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011;(Suppl. 2):S2-5.
- [4] IARC. Mesures de prévention efficaces pour éviter une crise du cancer; 2014, Available from: http://www.iarc.fr/fr/media-centre/pr/2014/pdfs/pr224_F.pdf [Communiqué de presse, 3 février 2014].
- [5] Attributable causes of cancer in France in the year 2000. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007, Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk3/CausesofCancerFrance2000-1.pdf>.

- [6] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Policy and action for cancer prevention. Food, nutrition, and physical activity: a global perspective; 2015, Available from: <http://www.wcrf.org/>.
- [7] Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer, collection état des lieux et des connaissances; 2015.
- [8] Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001;91:421-30.
- [9] Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M, Egger M, Zwahlen M, Coebergh JW, et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer* 2010;126:692-702.
- [10] Traitements hormonaux de la ménopause et risques de cancers. État de lieux et de connaissance. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2015, Available from: <http://www.e-cancer.fr/publications/75-prevention/837-traitements-hormonaux-de-la-menopause-et-risques-de-cancers>.
- [11] El Ghissassi F, Baan R, Straik K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens-Part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009;10:751-2.
- [12] Le bronzage artificiel : une menace bien réelle mais évitable pour la santé publique *Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH)*, numéro 18-19. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2002.
- [13] Imbernon E. Estimation du nombre de cas des certains cancers attribuables à des facteurs de risque professionnels en France. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2003.
- [14] Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1191-308.
- [15] Plan cancer; 2014-2019, Available from: <http://www.e-cancer.fr/le-plan-cancer>.
- [16] Hill C. It is time to take cancer prevention seriously. *Bull Cancer* 2015;102(6 Suppl. 1): S14-21.
- [17] Plan national de réduction du tabagisme. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/150212_PNRT-Complet-V_DEF_2_.pdf.
- [18] Arrêt du tabac dans la prise en charge du patient atteint de cancer/systématiser son accompagnement. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2016.
- [19] Gaillot-de-Saintignon J, Deutsch A. Systematizing support in cessation smoking to improve care for cancer patients. *Bull Cancer* 2016;103(6):584-93.
- [20] Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol* 2013;14:1262-3.
- [21] Grosse Y, Baan R, Straik K, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens-Part A: pharmaceuticals. *Lancet* 2009;10:13-4.
- [22] IARC Monographs: The Known Causes of Human Cancer by Organ Site; 2015, Available from: URL: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/OrganSitePoster.pdf>.



Cancers solides après transplantation d'organe : épidémiologie, pronostic et spécificités de prise en charge

Aude Guillemin¹, Benoît Rousseau^{1,2,3}, Cindy Neuzillet¹, Charlotte Joly¹, Helene Bousson¹, Philippe Grimbert^{2,4}, Philippe Compagnon^{2,5}, Christophe Duvoux^{2,6}, Christophe Tournigand^{1,2}

Disponible sur internet le :
5 janvier 2017

1. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Henri-Mondor, oncologie médicale, 51, avenue Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France
2. Université Paris Est, faculté de médecine de Créteil, 61, avenue du Général-de-Gaulle, 94010 Créteil, France
3. Faculté de médecine de Créteil, institut Mondor de recherche biomédicale, Inserm U955 équipe 18, 8, rue du Général-Sarrail, 94010 Créteil, France
4. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Henri-Mondor, néphrologie, 51, avenue Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France
5. Chirurgie digestive, hépato-bilio-pancréatique et transplantation hépatique, 51, avenue Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France
6. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Henri-Mondor, hépatologie, 51, avenue Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France

Correspondance :

Benoît Rousseau, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Henri-Mondor, oncologie médicale, 51, avenue Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France.
benoit.rousseau@aphp.fr

Mots clés

Cancer
Transplantation
Épidémiologie
Pronostic
Immunosuppresseurs

Résumé

Le risque de cancer est augmenté d'un facteur 2,6 chez le patient transplanté d'organe par rapport à la population générale. Les cancers solides de novo sont la troisième cause de décès chez ces malades. Leur dépistage et leur prise en charge précoce sont un enjeu majeur. Aux facteurs de risque de cancer environnementaux connus s'ajoutent des facteurs de risque spécifiques de la population greffée, en particulier les comorbidités et les traitements immunosuppresseurs associés à la greffe. Le pronostic des cancers de novo chez les patients transplantés semble moins bon que celui de la population générale du fait du terrain, de l'immunodépression chronique et de la moins bonne tolérance des traitements oncologiques. Par ailleurs, les interactions médicamenteuses entre les traitements oncologiques et les immunosuppresseurs sont à prendre en compte dans la stratégie thérapeutique. Une meilleure connaissance des spécificités des patients transplantés pourrait permettre d'optimiser leur prise en charge. L'objectif de cette revue est de faire la synthèse des données de la littérature concernant l'épidémiologie, le pronostic et la prise en charge thérapeutique des cancers solides chez les patients transplantés d'organe.

Keywords

Cancer
Transplantation
Epidemiology
Prognosis
Immunosuppressive
agents

Summary**De novo cancer after solid organ transplantation: Epidemiology, prognosis and management**

The risk of cancer after solid organ transplantation is increased by 2.6 compared to overall population. Cancer is currently the third leading cause of death in solid organ transplanted patients, making screening and early management of de novo cancers a major challenge. This increased risk of cancer in this population results from the combination of known environmental risk factors of cancer, comorbidities of transplanted patients, and exposure to chronic immunosuppression. The prognosis of cancer in these patients seems poorer as compared to other cancer patients owing to their comorbidities, the immunosuppression and patient's poorer tolerance to oncologic treatment. Moreover, interactions between immunosuppressive agents and antitumor therapies must be taken into account in the therapeutic strategy. Better knowledge of the specificities of solid organ transplanted patients with de novo cancer is required to improve cancer care in this patient population. This article aims to review the current data available on de novo cancers in solid organ transplanted patients, with a focus on epidemiology, risks factors of de novo cancers, impact of immunosuppressive drugs and oncologic prognosis.

Introduction

Chaque année, plus de 5000 patients sont transplantés d'organe solide en France [1]. La survie des patients greffés a été considérablement augmentée au cours des 20 dernières années grâce à une meilleure sélection des patients, au perfectionnement des traitements chirurgicaux et immunosuppresseurs diminuant l'incidence des rejets de greffe, et à l'amélioration de la prise en charge des infections opportunistes [2]. Actuellement, à distance de la chirurgie, les principales causes de décès des patients transplantés sont les maladies cardiovasculaires, les infections et les pathologies néoplasiques [2].

De nombreuses études, pour la majorité rétrospectives, ont établi le lien entre cancer et transplantation à partir de données de registres nationaux et internationaux [2-4]. En moyenne, le risque de cancer chez les patients transplantés d'organe serait multiplié par 2 à 3 par rapport à la population générale [2]. Ce sur-risque serait lié à la fois au terrain des malades greffés, dont les indications de transplantation peuvent être elles-mêmes des facteurs de risque de cancer, et au traitement immunosuppresseur prolongé altérant les capacités de veille et de réponse immunitaire anti-tumorale [2]. Ces observations renforcent l'idée que le cancer survient dans un contexte de dérégulation du système immunitaire, et fournissent un rationnel complémentaire pour les traitements par immunothérapie de nouvelle génération.

L'histoire naturelle et la prise en charge des cancers solides chez les patients transplantés restent mal connues. L'objectif de cette revue est de faire la synthèse des données de la littérature concernant l'épidémiologie, le pronostic et la prise en charge thérapeutique des cancers solides chez les patients transplantés d'organe afin de contribuer à l'amélioration de la prise en charge de ces patients en pratique clinique. Elle est aussi l'occasion d'évaluer le rationnel d'une baisse de l'intensité et de la durée

de l'immunosuppression chez ces patients à risque de cancer ou chez les patients transplantés développant un cancer.

Épidémiologie**Données des registres nationaux et internationaux**

Une étude française, réalisée à partir de la base de donnée CRISTAL de l'Agence de biomédecine portant sur les patients greffés pendant la période de 1990 à 2005 [5], a montré une augmentation du risque de cancer dans cette population : le risque relatif de cancer par rapport à la population générale était de 2,6 (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] : 2,5-2,7). La prévalence globale du cancer dans cette cohorte, hors carcinomes cutanés, était de 7 % (3300 cas rapportés parmi les 47 000 patients de la cohorte). L'analyse, tous cancers et toutes greffes confondues, révélait une incidence cumulée du cancer à 10 ans de 8,6 %, dont 1,7 % pour les lymphomes non hodgkiniens. Dans cette même étude, le risque de développer un cancer semblait lié au type d'organe greffé. Le [tableau I](#) fait la synthèse des spécificités épidémiologiques en fonction du type d'organe greffé. Le [tableau II](#) reprend les ratios standardisés d'incidence des différents cancers chez le transplanté par rapport à la population générale.

Les résultats de cette étude française sont comparables aux observations d'autres études épidémiologiques internationales [2,3,6]. Ces dernières permettent de mieux préciser le risque par site de cancer et selon l'organe transplanté ([figure 1](#)). Ainsi, les taux d'incidence sont particulièrement augmentés pour certains cancers, notamment cutanés, alors que pour d'autres sites les taux sont comparables à ceux de la population générale (par exemple, cancer du sein [7] ou cancer colorectal [8]). L'organe transplanté est associé à une augmentation spécifique du risque de certains types de cancers ([tableau III](#)) ; ainsi, les patients receveurs d'une greffe de rein ont un risque plus élevé de

TABLEAU I

Transplantations d'organes solides, incidences et types de cancers les plus fréquents

	Taux de greffe (2014)	Indications de greffe	Intensité du traitement immunosuppresseur	Incidence des cancers de novo à 10 ans	Cancer les plus fréquents
Rein	48,9 pmh	Glomérulonéphrite chronique Diabète insulino-requérant Néphropathie interstitielle chronique	+++	7,9 %	Rein Cancers cutanés Lymphomes Sarcome de Kaposi
Foie	19,3 pmh	Cirrhose CHC	++	8,7 %	Foie
Cœur	6,4 pmh	Cardiopathies ischémiques Cardiomyopathies Cardiopathie valvulaires	+++	11,2 %	Cutanés Lymphomes
Poumon	4,9 pmh	Mucoviscidose Emphysème-BPCO Fibrose pulmonaire	+++	7,1 %	Poumon

pmh : par million d'habitants.

développer un cancer du rein (ratio standardisé d'incidence [SIR] : 6,66, IC 95 % : 6,12-7,23), les greffés thoraciques un cancer du poumon (SIR : 6,13, IC 95 % : 5,18-7,21) et les greffés hépatiques un carcinome hépatocellulaire (SIR : 43,83, IC 95 % : 40,90-46,91) [2]. Les causes du risque augmenté de cancer sur l'organe transplanté restent méconnues. Il est probable que l'immunité intra-transplant soit propice au développement d'un cancer, l'immunosurveillance y étant altérée et/ou siège d'infections opportunistes oncogéniques. Il convient aussi de prendre en compte les facteurs de risque spécifiques de ces cancers qui peuvent persister chez les transplantés (hépatites virales chroniques et CHC par exemple).

Facteurs de risque lié au receveur

Parmi les facteurs impliqués dans l'augmentation de l'incidence des cancers chez les patients transplantés, ont été rapportés :

- leurs caractéristiques démographiques ;
- l'exposition à des carcinogènes ;
- les comorbidités ;
- l'existence de lésions précancéreuses ;
- les infections chroniques.

Les principaux facteurs de risque sont résumés dans le [tableau IV](#).

Chez le patient transplanté, l'incidence du cancer augmente avec l'âge et est plus importante chez les personnes de sexe masculin pour tous types de cancer [8].

Comme dans la population générale, l'exposition à certains facteurs environnementaux connus favorise le développement du cancer.

Dans le cas des cancers cutanés, la photo-exposition et le phototype sont des facteurs de risque important. L'incidence des cancers cutanés chez les patients greffés est plus importante

en Australie que dans les pays nordiques, suggérant le rôle de la photo-exposition chronique [10-12] ; les phototypes clairs sont plus à risque de développer des cancers cutanés [13,14].

Le risque de développer un cancer du poumon est augmenté en cas d'exposition tabagique antérieure prolongée (> 60 paquets/année) chez les patients greffés du poumon (hazard ratio [HR] : 1,38, IC 95 % : 1,03-1,85, $p = 0,03$) [9]. Ainsi, les patients greffés du poumon pour broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) post-tabagique développent davantage de cancer du poumon [15].

Le syndrome métabolique est un facteur de risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) ; l'antécédent de diabète est associé à un risque accru de développer un CHC après transplantation (patients greffés d'un autre organe que le foie : HR 2,8, IC 95 % : 1,2-6,6 ; patients greffés du foie : HR 2,7, IC 95 % : 1,2-6,2). Les infections virales hépatiques favorisent le développement de carcinome hépatocellulaire (CHC). En effet, une étude américaine a montré que le risque de développer un CHC est augmenté chez les patients atteints d'hépatite B chronique (patients greffés d'un organe autre que le foie : HR 9,7 [IC 95 % 2,8-33]) et chez les patients atteints d'hépatite C chronique (patients greffés d'un organe autre que le foie : HR 6,9 [IC 95 % 2,5-19] ; patients greffés du foie : HR 3,1 [IC 95 % 1,3-7,2]) [16]. L'infection à *Helicobacter pylori* est un facteur de risque connu de carcinome gastrique retrouvé dans les études chez les patients transplantés [4].

L'immunosuppression peut également favoriser le développement de cancers à partir de conditions ou lésions pré-neoplasiques préexistantes ; l'un des objectifs du bilan pré-greffe est d'ailleurs de les dépister. Ainsi, le portage de verrues, kératose actinique, condylome acuminata augmente le risque de développer des carcinomes spinocellulaires [17]. Les antécédents de

TABLEAU II

Risque de développer un cancer secondaire chez le patient transplanté d'organe par rapport à la population générale. Tableau adapté de Grulich et al. *Lancet* 2007 [4]

Cancers solides liés aux infections chroniques		
Agent infectieux	Cancer développé	Ratios standardisés d'incidence chez le patient transplanté : SIR (95 %)
VHB/VHC	Cancer du foie	2,13 (1,16-3,91)
HHV8	Sarcome de Kaposi	208,0 (114-349)
<i>Helicobacter pylori</i>	Estomac	2,04 (1,49-2,79)
HPV	Col	2,13 (1,37-3,30)
	Vulve et vagin	22,76 (15,8-32,7)
	Pénis	15,79 (5,79-34,4)
	Anus	4,85 (1,36-17,3)
	Oro-pharynx	3,23 (2,40-4,35)
Cancers non liés aux infections chroniques		
Cancer développé	Ratios standardisés d'incidence chez le patient transplanté par rapport à la population générale SIR (95 %)	
Côlon et rectum	1,69 (1,34-2,13)	
Pulmonaire	2,18 (1,85-2,57)	
Mélanome	2,34 (1,98-2,77)	
Sein	1,15 (0,98-1,36)	
Ovaire	1,55 (0,99-2,43)	
Rein	6,78 (5,69-8,08)	
Vessie	2,46 (1,82-3,34)	
Prostate	0,97 (0,78-1,19)	

dysplasie colique, de colite depuis plus de 10 ans et de pancolite sont associés à un risque accru de cancer colorectal chez les patients transplantés du foie [18]. Dans le cas des cancers du rein, chez les patients greffés de cet organe, les facteurs de risque retrouvés sont la durée de la dialyse avant transplantation ainsi que l'existence de kystes rénaux sur le rein natif [3,19,20]. Les patients transplantés hépatique pour CHC sont plus à risque de récurrence précoce, et ce risque diminue à distance de la transplantation [21].

L'infection prolongée par des virus oncogènes est un facteur de risque de cancer important dans ce contexte d'immunosuppression au long cours (tableau II). De même que chez les patients atteints de VIH, les principaux cancers viro-induits « opportunistes » observés sont le sarcome de Kaposi et les cancers secondaires au papillomavirus humain (HPV).

TABLEAU III

Risque de développer un cancer secondaire chez le transplanté d'organe en fonction de l'organe transplanté. Tableau d'après l'article de Engels et al. [2]

Organe transplanté	Principaux cancers développés	Cas observés (taux d'incidence observé pour 100 000 personnes par an)
Rein	Poumon	517 (115,3)
	Foie	48 (10,7)
	Rein	565 (126,0)
Foie	Poumon	300 (178,7)
	Foie	831 (495,0)
	Rein	67 (39,9)
Cœur	Poumon	364 (386,0)
	Foie	13 (13,8)
	Rein	85 (90,1)
Poumon	Poumon	147 (626,4)
	Foie	4 (17,0)
	Rein	8 (34,1)

Le sarcome de Kaposi est lié à l'infection par l'herpès virus humain 8 (HHV8) transmis par le donneur ou déjà présent chez le receveur. Dans une étude chez les patients transplantés du rein, la sérologie HHV8 était plus fréquemment positive chez les patients ayant un sarcome de Kaposi que chez les patients transplantés non atteints de ce sarcome (OR : 33,80, IC 95 % : 2,96-904, $p = 0,001$) [22].

Les tumeurs de la région périnéale, du col de l'utérus, de la vulve, du pénis, de l'anus et certaines tumeurs de la tête et du cou sont liées à l'HPV. Le risque de développer un cancer du col ou du vagin lié à l'HPV est 5 à 22 fois plus élevé chez les patientes transplantées [4]. Peu de données sont disponibles sur l'incidence spécifique des cancers du canal anal et/ou ORL, possiblement lié à HPV. Il pourrait être intéressant compte tenu de la similarité avec les patients VIH en termes d'incidence pour le cancer du col, de proposer un dépistage par frottis cervico-vaginal et/ou anal.

L'Epstein-Barr virus (EBV) est connu pour favoriser certains types de lymphome ainsi que certaines tumeurs épithéliales comme les carcinomes indifférenciés du cavum. Une entité spécifique de syndrome lymphoprolifératif du transplanté a été identifiée et appelée *post-transplantation lymphoproliferative disorder* ou PTLD. Les PTLD sont particulièrement liés à l'EBV [23], leur incidence varie selon le type de greffe et ils sont retrouvés aussi bien chez les transplantés de moelle osseuse que d'organe solide. Les receveurs EBV séronégatifs avant la greffe sont plus

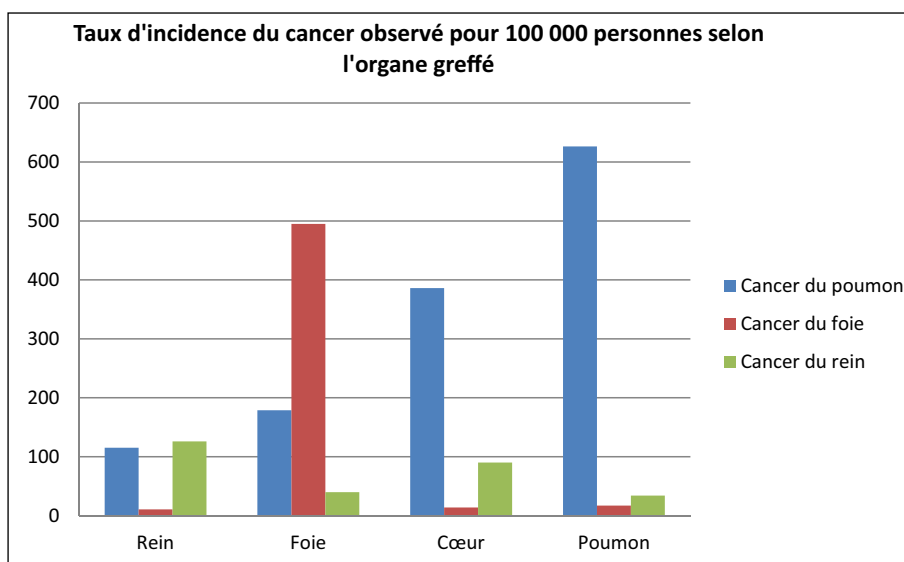


FIGURE 1
Différences d'incidence des cancers de novo (hors cancers cutanés) selon l'organe transplanté

susceptibles de les développer en cas de primo-infection, et l'intensité de l'immunosuppression semble jouer un rôle important. Ces tumeurs ont des caractéristiques anatomopathologiques spécifiques. On retrouve notamment des protéines virales telles qu'EBER, LMP1 ou 2, parfois aussi présentes dans les cancers du cavum et du canal anal. La charge virale des patients à risque est monitorée afin de réaliser si nécessaire un traitement préventif du PTLD [24]. Le traitement des formes établies comprend la baisse de l'immunosuppression et/ou l'administration de rituximab (anticorps anti-CD20), une chimiothérapie et des lymphocytes T cytotoxiques anti-EBV. Néanmoins, malgré ces stratégies, la mortalité et la morbidité restent importantes.

Facteurs de risque liés au donneur

Les recommandations européennes préconisent d'éviter la transplantation d'organe à partir de donneurs ayant un antécédent de cancer [25]. La décision de greffer des organes d'une personne ayant un antécédent de cancer devra prendre en compte l'histoire naturelle carcinologique du cancer, notamment le risque de récurrence tardive et de dissémination de celui-ci.

Selon les recommandations de l'Agence de biomédecine, un bilan du donneur devra être réalisé afin d'éliminer une maladie néoplasique en cours [26]. Ce bilan comprend un bilan biologique complet avec notamment dosage du PSA chez les hommes de plus de 50 ans et un bilan d'imagerie abdomino-pelvienne et thoracique par échographie, radiographie ou

TABLEAU IV
Récapitulatifs des causes de cancer chez le transplanté d'organe

Facteurs démographiques

Homme

Ethnie caucasienne

Facteurs de risque environnementaux

Tabac

Exposition solaire

Antécédents médicaux

Antécédents néoplasiques

Agents infectieux

VHB/VHV

HHV8

EBV

HPV

Helicobacter pylori

Traitements immunosuppresseurs

Type de traitement

Exposition à des doses élevées et prolongées

Nombre d'immunosuppresseurs associés

scanner et mammographie chez les femmes selon l'âge et les antécédents. Pour rappel, les contre-indications au don d'organe sont : l'absence d'identité, l'âge supérieur à 60 ans (critère discuté), les états septiques non contrôlés, l'absence de diagnostic sur la pathologie initiale, la défaillance multiviscérale avec atteinte rénale, hépatique et pulmonaire, certains cancers : tumeur de haut grade ou à haut potentiel agressif, tumeurs en évolutions, métastasées ou en récidives, stade et grade initiaux inconnus, traitement inconnu, insuffisant ou recul insuffisant de traitement, les hémopathies chroniques, les mélanomes malins, les sérologies ou virémies positives faisant l'objet d'une interdiction, une tuberculose active, la rage, une suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob.

La transmission d'une tumeur indétectable issue du donneur reste un événement rare [27] : sur l'analyse d'une cohorte de 34 933 donneurs et 108 062 patients greffés entre 1997 et 2001, 21 cas de cancer transmis par le donneur ont été retrouvés. Plusieurs études [28] ont évalué la possibilité de greffer des organes issus de donneurs ayant un antécédent de cancer connu afin d'augmenter les possibilités de transplantation. Des données rétrospectives de faible effectif semblent indiquer des cas de transmission du donneur au receveur de tumeur maligne cérébrale estimé à 3 %, mais ces données n'ont pas été retrouvées dans un registre indépendant [15].

Facteurs de risque liés aux traitements immunosuppresseurs

Les traitements immunosuppresseurs utilisés de manière usuelle après transplantation d'organe sont les corticoïdes, les anti-métabolites, les anti-calcineurines et les inhibiteurs de mTOR. La durée et l'intensité de l'immunosuppression, ainsi que le type d'immunosuppresseur utilisé, semblent influencer le risque de cancer chez les patients transplantés. En effet, ces traitements permettant le non-rejet du greffon, diminuent de façon chronique la surveillance et possiblement la réponse immunitaire anti-tumorale.

L'incidence des cancers augmente avec la durée totale de l'immunosuppression. L'immunosuppression prolongée entraîne une altération des mécanismes de surveillance immunitaire pouvant faciliter la prolifération des virus oncogènes et la carcinogenèse à partir de lésions pré néoplasiques. Ainsi, dans une revue systématique de la littérature, l'incidence du cancer chez les patients transplantés du rein augmentait au cours du temps : de 3,9 % à 14,9 % (selon le type de cancer) à 3 ans, elle atteignait 3,9–39 % à 10 ans, puis à 13,9–50 % à 20 ans et jusqu'à 80 % 30 ans après la transplantation [29]. Une autre étude a montré une tendance non significative à l'augmentation du risque de développer un cancer selon la durée d'exposition à l'azathioprine [30].

Selon le type d'immunosuppresseur utilisé, la dose du traitement choisi peut avoir un impact sur le risque de cancer. C'est le cas de la ciclosporine, pour laquelle il a été rapporté un

effet-dose quant au risque de développer un cancer [29]. Une étude a comparé le risque de survenue de cancer chez des patients transplantés rénaux avec une bonne exposition à la ciclosporine (concentration de ciclosporine dans le sang à 150–250 ng/mL) versus une faible exposition ciclosporine (75–125 ng/mL) [31]. Après 66 mois de suivi, 37 des 115 patients bien exposés à la ciclosporine ont développé un cancer versus 23 parmi les 116 patients faiblement exposés ($p < 0,034$). La majorité de ces cancers étaient cutanés (66 %). Une triple immunosuppression au long cours semble augmenter le risque de développer un cancer par rapport à une double immunosuppression [9,32]. L'incidence du cancer chez les patients traités par l'association ciclosporine, azathioprine et prednisone était plus élevée que chez les patients traités par une bithérapie associant prednisone et ciclosporine ou prednisone et azathioprine (17,5 % versus respectivement 4,4 % et 4,5 %, $p = 0,005$).

Certaines classes d'immunosuppresseurs sont associées à un risque accru de cancer et pourraient avoir une activité pro-tumorale propre.

Les antimétabolites

Parmi les anti-métabolites prescrits usuellement, l'azathioprine pourrait présenter un rôle protumoral alors que le mycophénolate mofétil n'a pas d'effet protumoral à notre connaissance, mais le recul disponible avec ce médicament est plus court du fait de son utilisation plus récente. Parmi les chimiothérapies cytotoxiques utilisées usuellement en oncologie, certaines molécules appartiennent à la famille des anti-métabolites, ce qui questionne sur le mécanisme pro-oncogène de l'azathioprine, un analogue nucléotidique causant des cassures chromosomiques avec un effet potentiellement oncogène. Une étude préclinique montre que l'azathioprine augmente le risque de développer un cancer cutané en potentialisant l'effet des rayons UVA par majoration des dommages sur l'ADN [29,33]. Le lien entre azathioprine et les cancers non cutanés est suspecté mais reste à préciser.

Les anti-calcineurines

La ciclosporine et le tacrolimus sont deux anti-calcineurines fréquemment utilisés. In vivo, ils ont un rôle mutagène en altérant la réparation de l'ADN et en inhibant l'adhésion intercellulaire qui favoriserait la dissémination métastatique et la progression tumorale [34]. Dans une étude, il a été observé que la ciclosporine augmente le risque de développer un sarcome de Kaposi : l'incidence du cancer était de 3 % chez les patients traités par azathioprine et de 10 % chez les patients traités par ciclosporine [35].

De plus en modèle murin, on retrouve une augmentation de l'incidence des métastases d'adénocarcinomes pulmonaires sous ciclosporine pouvant faire penser qu'un traitement par ciclosporine augmente la progression et le processus de dissémination par diminution de l'immunosurveillance [36].

Les corticoïdes

Concernant les corticoïdes, leur rôle dans le développement des cancers est difficile à évaluer de manière indépendante du fait de l'association quasiment systématique des corticoïdes à d'autres immunosuppresseurs. Cependant chez les patients non transplantés traités par corticoïdes pour des maladies inflammatoires chroniques, le risque de développer des cancers cutanés non mélaniques semble augmenté [37]. Les corticoïdes pourraient avoir un rôle anti-apoptotique dans les tumeurs solides par inactivation des lymphocytes T et B en réduisant l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe I et diminuant l'immunosurveillance. Néanmoins, le rôle des corticoïdes dans un contexte de transplantation est probablement limité. En effet, ceux-ci sont principalement utilisés en post-transplantation immédiate et sont rapidement arrêtés après transplantation hépatique et poursuivis à dose minimale dans les autres types de greffe.

Les inhibiteurs de mTOR

Les inhibiteurs de mTOR ont une activité anti-tumorale connue par blocage de la prolifération cellulaire et par leur action pro-apoptotique. Ils sont utilisés comme traitement anti-tumoral dans plusieurs indications dont par exemple le cancer du sein métastatique et les tumeurs neuro-endocrines. Une étude américaine [38] a étudié l'incidence du cancer chez les patients transplantés sous sirolimus à partir de l'analyse rétrospective de 15 registres. Globalement, l'incidence de l'ensemble des cancers semblait diminuée significativement sous sirolimus de manière non significative (HR 0,88 IC 95 % 0,70–1,11). Une augmentation de l'incidence des cancers de la prostate était observée sans explication (HR 1,86 IC 95 % 1,15–3,02). En excluant les cancers de la prostate, l'incidence des autres cancers était diminuée de 26 % (HR 0,74 IC 95 % 0,57–0,96). Budde et al. (étude ZEUS) [39] ont étudié l'incidence du cancer chez les patients transplantés du rein selon le traitement immunosuppresseur reçu. Après 4,5 mois de traitement par ciclosporine, les patients recevaient soit 5 ans de traitement par ciclosporine, soit 5 ans de traitement par sirolimus. L'étude ne retrouve pas de différence d'incidence du cancer entre les deux groupes à 5 ans.

Pronostic des cancers après transplantation

Données générales

Globalement, l'âge de survenue des différents cancers chez les patients transplantés semble plus précoce par rapport à la population générale, les pathologies oncologiques sont diagnostiquées à un stade plus souvent localement avancées ou d'emblée métastatiques, et les récives semblent plus précoces. Ces observations sont néanmoins à nuancer, les résultats d'études plus récentes étant contradictoires. En effet, une étude portant sur 7322 patients transplantés ayant développé un cancer suggère que ces patients ont moins de tumeurs à un

stade avancé (poumon : OR 0,54, cancer du sein chez la femme : OR 0,75, et prostate : OR 0,72), à l'exception du mélanome (OR 1,82) et du cancer de vessie (OR 1,54) [40]. Ceci pourrait être lié à une surveillance/dépistage plus rapproché des patients transplantés du fait d'une prise de conscience d'un sur-risque de cancer ces dernières années.

Les données actuellement disponibles restent éparpillées et il est difficile de préciser le pronostic de ces patients. En outre, les modalités des traitements contre le cancer restent peu décrites et on ne peut exclure qu'elles soient souvent sous-optimales dans cette population fragile. Ceci devra être exploré par des études spécifiques.

Cancers de novo

Peu d'études se sont intéressées au pronostic des patients transplantés atteints d'un cancer de novo. Celui-ci est hétérogène et dépend de nombreuses variables, notamment du type d'organe greffé, de la pathologie préexistante, des comorbidités du patient, du cancer développé, de son stade au moment du diagnostic et de l'adaptation nécessaire des traitements anti-tumoraux en raison de leur interaction avec les traitements immunosuppresseurs.

Cancers cutanés hors mélanome

Ces lésions sont diagnostiquées à un stade plus tardif, chez des patients plus jeunes et sont souvent multiples lors du diagnostic [41]. Les patients transplantés développent plus fréquemment des carcinomes spinocellulaires (CSC) alors que dans la population générale, le carcinome basocellulaire (CBC) est majoritaire [42]. La survenue d'un CBC et d'un CSC concomitant est fréquente. Malgré des formes plus graves au diagnostic, il ne semble pas que ces cancers cutanés soient associés à une surmortalité. Il convient de noter qu'en cas d'arrêt ou de diminution du traitement immunosuppresseur, une amélioration spontanée de ces carcinomes cutanés est fréquente [43].

Sarcome de Kaposi

Le pronostic des sarcomes de Kaposi chez les malades transplantés dépend de l'évolution de la maladie, les formes localisées restant de bon pronostic contrairement aux formes métastatiques [44]. L'utilisation des inhibiteurs de mTOR pourrait améliorer le pronostic de ces patients [45,46].

Cancers du côlon

Le risque de développer un cancer du côlon chez les patients greffés ne semble pas plus élevé que dans la population générale, mais les tumeurs semblent de moins bon pronostic [28]. Une étude américaine [47] chez 150 patients transplantés a montré que la survie à 5 ans pour les cancers colorectaux de stades A et B de la classification de Duke était de 74 % contre 90 % dans la population générale, et de seulement 20 % contre 65 % pour les stades C. Dans cette même étude, l'âge médian de diagnostic était plus précoce : 54 ans dans la population greffée versus 72 ans dans les registres nationaux.

Cancers du sein

Chez les patientes transplantées du rein ayant un cancer du sein de novo, la survie à 5 ans, tous stades confondus, est de 66 %. Pour les stades précoces, la survie est de 80 %, ce qui semble inférieur à la survie de la population générale [48] estimés à 85 % en 2010 en France [49].

Cancer du poumon

Une étude rétrospective sur une série de 17 patients transplantés ayant un cancer du poumon de stade I ou II a montré que la médiane de survie chez ces patients était de moins d'un an malgré un diagnostic à stade précoce. Le taux de survie à 5 ans des patients atteints de cancer de stade I n'est que de 35 %, contre environ 52,6 % dans la population générale [50].

Cancer du rein

Chez les transplantés rénaux, du fait d'une surveillance ciblée, le cancer du rein est souvent diagnostiqué à un stade précoce et le pronostic ne semble pas modifié par rapport à la population générale [51].

Récidive (hors patient transplanté hépatique pour CHC)

Une étude a montré que chez les patients ayant un antécédent de cancer avant la transplantation, le taux global de récurrence du cancer était de 22 % dont la moitié récidivent dans les deux ans suivant la transplantation [52]. Le risque de récurrence semble d'autant plus important que l'intervalle entre la prise en charge du cancer et la transplantation est court : pour les malades traités moins d'un an auparavant, le taux de récurrence est de 53 % alors qu'il n'est que de 13 % si le cancer a été traité il y a plus de 5 ans [52]. Le risque de récurrence dépend aussi du site primitif du cancer : dans une étude rétrospective ayant porté sur 1297 patients greffés du rein ayant un antécédent de cancer avant greffe, les taux de récurrences étaient les plus élevés pour les carcinomes du sein (23 %), du rein (27 %), et les sarcomes (29 %) [53]. Une série rétrospective de patients traités avant transplantation rénale pour un cancer de prostate localisé ($n = 43$) montre une absence de récurrence après 36 mois de suivi moyen post-transplantation [54]. Ainsi, il faudra probablement discuter au cas par cas en cas d'antécédent de cancer et prendre en compte le pronostic initial du cancer traité. Selon les recommandations, pour être inscrits sur la liste de greffe les patients ayant un antécédent de cancer doivent être en rémission depuis moins de 2 ans pour les carcinomes in situ, les petits cancers isolés, les cancers de bas grade, les carcinomes basocellulaires, 2 ans pour tous les cancers sauf ceux nécessitant un délai de moins de 2 ans ou de 2 à 5 ans, 2 à 5 ans pour les mélanomes, les cancers colorectaux, les cancers de l'utérus non in situ, les lymphomes, les cancers de la prostate, les cancers rénaux symptomatiques ou importants (> 5 cm).

Spécificités de la prise en charge oncologique chez le patient transplanté d'organe**Prévention des cancers**

En fonction des facteurs de risque identifiés lors de la consultation pré-greffe, une stratégie individualisée de prévention des cancers doit être mise en place. Le sevrage tabagique doit en particulier être proposé systématiquement, ainsi qu'une éducation sur les risques de la photo-exposition. Chez les patients aux antécédents de consommation excessive d'alcool, le maintien d'un suivi rapproché en addictologie est fondamental afin de prévenir les récurrences. La vaccination contre l'HPV pourrait permettre de réduire le risque de lésions liées à ce virus. Enfin, des règles hygiéno-diététiques alimentaires et d'activité physique régulière devront être proposées aux patients transplantés, afin de lutter contre le surpoids et l'obésité qui peuvent être favorisés par certains traitements immunosuppresseurs.

Dépistage des cancers**Cancers cutanés**

Des recommandations spécifiques ont été émises par la Haute Autorité de santé sur le suivi des patients après transplantation rénale [55]. Pour les autres populations de patients transplantés, aucune recommandation française spécifique n'existe à notre connaissance.

Un examen cutanéomuqueux doit être réalisé avant toute transplantation du rein ou dans les 6 mois qui suivent le geste puis une fois par an chez tous les patients. Cet examen doit être plus fréquent si le patient est à haut risque ethnique, géographique ou sérologique (sérologie HHV8 positive) de développer un cancer cutané. En présence de lésions précancéreuses ou malignes, le suivi se fera tous les 3 à 6 mois. Plus particulièrement, les patients ayant des antécédents de CSC ou de kératoacanthome auront un suivi rapproché tous les 3 mois. En cas de découverte d'une lésion verruqueuse cutanée ou muqueuse d'allure inflammatoire, une biopsie cutanée devra être réalisée. Il importe que la prise en charge soit précoce et le suivi dermatologique régulier. Selon le statut virologique des virus oncogènes des donneurs et des receveurs, en particulier HHV8, un suivi dermatologique spécifique peut se discuter mais aucun consensus n'existe actuellement.

Cancers réno-urothéliaux

En cas d'apparition d'une hématurie macroscopique, il faudra réaliser une échographie du haut et bas appareil urinaire complétée par un scanner et une cystoscopie si les examens précédents sont négatifs à la recherche d'une tumeur rénale ou urothéliale. Devant l'augmentation du risque de cancer du rein chez les patients transplantés rénaux, une échographie du rein natif sera réalisée de manière systématique une fois par an.

Dépistages organisés

En l'absence de recommandation spécifique, les dépistages du cancer du sein, du côlon et du col chez les patients transplantés

doivent être réalisés selon les mêmes modalités que dans la population générale. Le suivi gynécologique doit être rapproché chez les femmes transplantées.

Traitement des cancers

Adaptation du traitement immunosuppresseur

La modification du traitement immunosuppresseur peut s'avérer nécessaire pour permettre de restaurer les mécanismes de défense anti-tumorale tout en prenant en compte le risque de rejet du greffon. Des cas de régression tumorale chez des patients transplantés, suite à la diminution ou à l'arrêt du traitement immunosuppresseur, sans autre traitement anti-tumoral spécifique, ont été rapportés (carcinomes cutanés, CHC) [56].

Par ailleurs, du fait de l'activité anti-tumorale des inhibiteurs de mTOR, plusieurs études ont évalué l'intérêt de relayer la ciclosporine par le sirolimus. Une première étude a analysé l'effet du relais de la ciclosporine par le sirolimus chez 15 patients transplantés du rein atteints d'un sarcome de Kaposi. Une biopsie cutanée sur la lésion tumorale et en tissu sain était réalisée avant et après changement de traitement. Trois mois après le début du traitement par sirolimus, tous les patients étaient en rémission [46]. Une autre étude a été réalisée sur 8 patients, chez lesquels la posologie de ciclosporine a été diminuée progressivement avant d'introduire le sirolimus, afin de vérifier que la régression du sarcome de Kaposi n'était pas liée simplement à l'arrêt de la ciclosporine [45]. La rémission n'était effective qu'après introduction du sirolimus, confirmant son rôle anti-tumoral propre.

D'autres études ont évalué le traitement par évérolimus. L'évérolimus et le sirolimus appartiennent à la même famille d'immunosuppresseur et ont le même mode d'action, néanmoins, l'évérolimus a une demi-vie plus courte, atteint un niveau d'équilibre plus rapidement et ne nécessite pas de dose de charge. Une étude rétrospective [57] a étudié l'impact du changement d'immunosuppresseur en faveur de l'évérolimus en cas de cancer de novo chez le transplanté hépatique pour cirrhose alcoolique. La population de l'étude comprenait 83 patients ayant 100 tumeurs, dont 75 % de cancers des voies aérodigestives supérieures. Après le diagnostic de cancer, l'évérolimus a été introduit chez 38 patients et l'inhibiteur de calcineurine a été arrêté chez 64,1 % d'entre eux. La survie à un et cinq ans était respectivement de 77,4 % et 35,2 % dans le groupe évérolimus contre respectivement 47,2 % et de 19,4 % dans le groupe non traité par évérolimus ($p = 0,003$), avec un risque relatif en faveur de l'évérolimus de 0,447 (IC 95 % : 0,257-0,778).

Au vu de l'analyse du profil de risque des différents immunosuppresseurs, en cas de cancer de novo, il semblerait souhaitable de diminuer si possible l'intensité du traitement immunosuppresseur, de favoriser un traitement par inhibiteur de mTOR et d'arrêter les traitements par azathioprine ou

anti-calcineurines, tandis que les corticoïdes peuvent être poursuivis. Néanmoins, en l'absence d'étude prospective, le niveau de preuve est insuffisant pour généraliser cette pratique. De même, les bithérapies immunosuppressives semblent à privilégier par rapport aux trithérapies notamment chez les patients ayant des facteurs de risque de cancer connus préexistant à la greffe. Dans tous les cas, les adaptations du traitement immunosuppresseur devront être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire avec l'équipe de transplantation.

Au total, les traitements immunosuppresseurs des patients greffés jouent un rôle essentiel dans leur histoire carcinologique.

Toxicité de la chimiothérapie chez le patient sous immunosuppresseurs

Chez les patients greffés, l'association de la chimiothérapie et du traitement immunosuppresseur augmente le risque de toxicité des traitements, en particulier hématologique. Le risque de neutropénie semble plus important et il semble licite de proposer l'utilisation systématique de G-CSF (données personnelles non publiées). L'effet immunosuppresseur cumulé de la chimiothérapie et des traitements anti-rejet favorisant les infections fongiques et virales, une prophylaxie des infections opportunistes doit être mise en place (vaccins, traitements prophylactiques).

La chimiothérapie comme les traitements immunosuppresseurs peuvent avoir une toxicité cumulative sur certains organes qu'il sera important d'évaluer avant de débiter le traitement. Par exemple, l'association de ciclosporine et de cisplatine est contre-indiquée en raison du risque de néphrotoxicité. Ces toxicités peuvent nécessiter des adaptations de dose des traitements ou une modification du traitement immunosuppresseur.

L'utilisation d'immunothérapie n'est pas recommandée compte tenu du risque théorique augmenté de rejet. À titre d'exemple, un patient greffé du rein depuis 3 ans [30], atteint d'un cancer bronchique non à petites cellules stade IV, a été traité par nivolumab (immunothérapie de type anti-PD-1) après diminution de l'immunosuppression. Au décours de la troisième cure, une insuffisance rénale aiguë secondaire à un rejet de greffe a été mise en évidence.

Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

La ciclosporine est un inhibiteur du cytochrome p450 et la glycoprotéine P (tableau V). Sa prise modifie la pharmacocinétique des autres molécules notamment des taxanes, anthracyclines, étoposide et des alkylants. L'association de la ciclosporine à ces traitements augmente leur concentration plasmatique et donc leur toxicité potentielle.

Le tacrolimus diminue l'élimination du métabolite actif de l'irinotécan.

TABLEAU V

Les immunosuppresseurs, posologie, schéma d'administration, métabolisme des principaux immunosuppresseurs et le risque potentiel d'interaction, traitement oncologique potentiellement concerné

Immunosuppresseurs	Posologie usuelle/ mode d'administration	Mécanisme d'action	Mécanisme de l'interaction : effets indésirables	Traitements anti-tumoraux impliqués
Inhibiteurs de la calcineurine	Ciclosporine : 5- mg/kg/j PO	Inhibiteur de la CYP450 3A4	Diminution du métabolisme des médicaments métabolisés par la CYP450 3A4 : augmentation de la toxicité	Méthotrexate, taxanes, platines, anthracyclines, etoposide, alkaloides, inhibiteurs de mTor
		Inhibe la P-glycoprotéine	Diminution de la clairance : augmentation du risque de toxicité médicamenteuse	Taxane, inhibiteurs de la topoisomérase II, anthracyclines, mitoxantrone, inhibiteur de la topoisomérase I, vinca-alkaloides
		Effet neutropéniant concomitant	Augmentation du risque infectieux	Les traitements immunosuppresseurs autres, anti-TNF
		Élimination rénale	Augmentation de la toxicité rénale	Cisplatine, melphalan, tacrolimus, sirolimus
	Tacrolimus 0,1-0,3 mg/kg/j PO en deux prises	Nerfs périphériques	Augmentation de la toxicité neurologique	Anthracycline
		Inhibiteur de la CYP450 3A4	Diminution du métabolisme des médicaments métabolisés par la CYP450 3A4 : augmentation de la toxicité	Méthotrexate, taxanes, platines, anthracyclines, etoposide, alkaloides, inhibiteurs de mTor
Inhibiteur de la synthèse des nucléotides	Azathioprine : 1 à 4 mg/kg/jour	Anti-métabolite interférant avec la synthèse et le métabolisme des purines. Inhibe la multiplication des lymphocytes B et T activés, des macrophages, inhibe la synthèse d'anticorps, réduit l'activité des cellules NK et la production d'IL-2	Augmentation de la toxicité cutanée, radiosensibilisation	Rayons UV, radiothérapie
	Mycophénolate mofétil : PO en deux prises 2 g/j/si CyA 1-1,15 g/j/sans CyA	Diminution de l'absorption par CyA Inhibiteur non compétitif sélectif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase	Augmentation de la toxicité cutanée, radiosensibilisation	Rayons UV, radiothérapie
Inhibiteurs de mTOR	Sirolimus : 2 mg/si CyA-ME à 4 h PO 8 mg sans CyA	Inhibiteur de la CYP450 3A4 Hématotoxicité Dyslipidémie	Radiosensibilité Diminution du métabolisme des médicaments métabolisés par la CYP 3A4 : augmentation de la toxicité	Méthotrexate, taxanes, platines, anthracyclines, etoposide, alkaloides, inhibiteurs de mTOR
	Évérolimus : 1,5 mg/si CyA PO			

PO : per os ; CyA : ciclosporone A en capsule ; CyA-ME : ciclosporine A en microémulsion.

Les patients développant un cancer post-transplantation nécessitent donc une prise en charge multidisciplinaire associant les équipes de cancérologie et de transplantation ainsi que des pharmacologues afin d'évaluer les risques d'interactions médicamenteuses et d'adapter chaque traitement.

Précautions lors d'un traitement par radiothérapie

La radiothérapie joue un rôle primordial dans la prise en charge des cancers des voies aérodigestives supérieures et des cancers anogénitaux dus à l'HPV qui sont plus fréquents chez les patients transplantés du rein [58,59]. Lors de la planification de la

radiothérapie, il est nécessaire de protéger les organes à risques, en particulier, les organes greffés si nécessaire, et parfois de diminuer les doses par fraction. L'azathioprine et les inhibiteurs de mTOR augmentent la radiosensibilité et doivent donc être interrompus en cas de traitement par radiothérapie. Un relais par un autre immunosuppresseur sera à discuter.

Soins palliatifs

Chez les patients transplantés ayant un cancer avancé, l'intensité des soins, la multiplicité des traitements et des effets secondaires doivent faire l'objet d'une attention particulière compte tenu du cumul des deux pathologies chroniques et de charge en soins lourde. Les immunosuppresseurs sont généralement poursuivis jusqu'au décès en raison du risque théorique de douleurs provoquées par la nécrose du greffon. Aucune littérature spécifique sur ce point n'est disponible à notre connaissance. Certains immunosuppresseurs néanmoins peuvent être arrêtés ou remplacés par exemple pour permettre une radiothérapie antalgique au détriment du greffon. Les interactions entre les différentes équipes médicales qui suivent ces patients et leurs familles sont indispensables pour individualiser la prise en charge dans ces situations complexes.

Conclusions

La survenue de cancers chez les patients transplantés d'organe est plus fréquente que dans la population générale. Le cancer chez le patient transplanté requiert une prise en charge oncologique spécifique, tant en termes de dépistage que de choix de traitement et de surveillance. La conjonction de plusieurs pathologies chroniques (cancer, transplantation, comorbidités) rend complexe le choix des traitements en raison des potentielles interactions médicamenteuses et d'un sur-risque de toxicité. La prise en charge de ces patients nécessite la rencontre d'experts en transplantation, en cancérologie et en pharmacologie clinique afin d'optimiser chaque traitement et limiter les risques de toxicité.

Les données concernant le pronostic et la prise en charge oncologique des patients transplantés développant un cancer de novo restent très parcellaires. De nombreuses questions persistent : quel est le retentissement des traitements immunosuppresseurs sur le risque néoplasique ? Quelle est l'efficacité des traitements anti-tumoraux dans cette population ?

Faut-il modifier le traitement immunosuppresseur ou diminuer les posologies du traitement de ces patients pour améliorer le contrôle oncologique ? Cette question centrale à explorer dans l'avenir est celle de la balance entre une immunosuppression anti-rejet et une immunité suffisante anti-tumorale, en particulier chez les patients présentant une bonne fonction du greffon et à distance de la greffe. Cette question se pose dans deux situations : en prévention de l'apparition d'un cancer, afin d'en diminuer l'incidence ; en curatif, après un diagnostic de cancer pour en modifier l'histoire naturelle et améliorer le contrôle immunologique anti-tumoral. Il n'existe pas actuellement de stratégie validée d'épargne des immunosuppresseurs même si des cas de réponses spontanées à la diminution ou à l'arrêt des traitements immunosuppresseurs semblent être observés. La place des inhibiteurs de mTOR, aux propriétés antitumorales devra aussi être évaluée. Ces stratégies d'épargne des immunosuppresseurs devraient être évaluées dans ces deux situations dans le cadre d'études prospectives multicentriques. Elles devront différencier le type d'organe transplanté en raison de stratégies immunosuppressives différentes et du risque de rejet à la fois lié à l'organe transplanté et à la durée totale de l'immunosuppression.

Remerciements : AG, BR, CN et CT ont réalisé le travail de revue et le plan de cette revue.
Tous les auteurs ont validé la version finale de l'article.

Financement : aucun financement spécifique n'a été sollicité ou utilisé pour réaliser ce travail de revue.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Agence de la biomédecine. Synthèse nationale activité régionale de prélèvement en 2013; 2013 Available from: URL: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/organes/01-prelevement/synthese.htm>.
- [2] Eric A, Engels MD, Ruth MPH, Pfeiffer M, Joseph F, Fraumeni MD, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306:1891-901.
- [3] Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer* 2009;125:1747-54.
- [4] Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:59-67.
- [5] Pessione F, Rebibou JM, Aubin F, Loty B. Augmentation du risque de cancer post-greffe dans le registre national des greffes d'organes en France (CRISTAL). Greffes rénales, hépatiques et thoraciques de 1990 à 2005. In: 7^e Congrès Annuel de la Société francophone de transplantation; 2007.p. 97.
- [6] Ajithkumar TV, Parkinson CA, Butler A, Hatcher HM. Management of solid tumours in organ-transplant recipients. *Lancet Oncol* 2007;8:921-32.
- [7] Oruc MT, Soran A, Jain AK, Wilson JW, Fung J. De novo breast cancer in patients with liver transplantation: University of Pittsburgh's experience and review of the literature. *Liver Transplant* 2004;10:1-6.
- [8] Saidi RF, Dudrick PS, Goldman MH. Colorectal cancer after renal transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:1410-2.
- [9] Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant* 2010;10:1889-96.
- [10] Hardie IR, Strong RW, Hartley LC, Woodruff PW, Clunie GJ. Skin cancer in Caucasian renal allograft recipients living in a subtropical climate. *Surgery* 1980;87:177-83.
- [11] Boyle J, Mackie RM, Briggs JD, Junor BJ, Aitchison TC. Cancer, warts, and sunshine in

- renal transplant patients. A case-control study. *Lancet Lond Engl* 1984;1:702-5.
- [12] Hartvelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation* 1990;49:506-9.
 - [13] Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation* 1996;61:715-21.
 - [14] Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, Smith AG, Harden PN. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol* 2002;147:950-6.
 - [15] Dickson RP, Davis RD, Rea JB, Palmer SM. High frequency of bronchogenic carcinoma after single-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1297-301.
 - [16] Hoffmann CJ, Subramanian AK, Cameron AM, Engels EA. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma after solid organ transplantation. *Transplantation* 2008;86:784-90.
 - [17] Bouwes Bavinck JN, Euvrard S, Naldi L, Nindl I, Proby CM, et al. Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ-transplant recipients: a case-control study in The Netherlands, United Kingdom, Germany, France, and Italy. *J Invest Dermatol* 2007;127:1647-56.
 - [18] Vera A, Gunson BK, Ussatoff V, Nightingale P, Candinas D, et al. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation* 2003;75:1983-8.
 - [19] Goh A, Vathsala A. Native renal cysts and dialysis duration are risk factors for renal cell carcinoma in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2011;11:86-92.
 - [20] Heinz-Peer G, Schoder M, Rand T, Mayer G, Mostbeck GH. Prevalence of acquired cystic kidney disease and tumors in native kidneys of renal transplant recipients: a prospective US study. *Radiology* 1995;195:667-71.
 - [21] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
 - [22] Qunibi W, Al-Furayh O, Almehari K, Lin SF, Sun R, et al. Serologic association of human herpesvirus eight with posttransplant Kaposi's sarcoma in Saudi Arabia. *Transplantation* 1998;65:583-5.
 - [23] Dharnidharka VR, Webster AC, Martinez OM, Preiksaitis JK, Leblond V, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Nat Rev Dis Primer* 2016;2:15088.
 - [24] Choquet S, Varnous S, Deback C, Golmard JL, Leblond V. Adapted treatment of Epstein-Barr virus infection to prevent posttransplant lymphoproliferative disorder after heart transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:857-66.
 - [25] EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: long-term management of the transplant recipient. IV.6.2. Cancer risk after renal transplantation. Skin cancers: prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl. 4):31-6.
 - [26] Agence de biomédecine. *Vademecum : la greffe d'organe en 7 fiches pratiques*; 2016 Available from: URL: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/fiches_vademecum_vdef.pdf.
 - [27] Myron Kauffman H, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Marks WH, et al. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation* 2002;74:358-62.
 - [28] Chui AK, Herbert K, Wang LS, Kyd G, Hodgeman G, Verran DJ, et al. Risk of tumor transmission in transplantation from donors with primary brain tumors: an Australian and New Zealand registry report. *Transplant Proc* 1999;31:1266-7.
 - [29] Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. *Drugs* 2007;67:1167-98.
 - [30] Boils CL, Aljadir DN, Cantafio AW. Use of the PD-1 pathway inhibitor nivolumab in a renal transplant patient with malignancy. *Am J Transplant* 2016. <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13786>.
 - [31] Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blanco G, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet Lond Engl* 1998;351:623-8.
 - [32] Kehinde EO, Petermann A, Morgan JD, Butt ZA, Donnelly PK, et al. Triple therapy and incidence of de novo cancer in renal transplant recipients. *Br J Surg* 1994;81:985-6.
 - [33] O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005;309:1871-4.
 - [34] Zhu H, Sun Q, Tan C, Xu M, Dai Z, et al. Tacrolimus promotes hepatocellular carcinoma and enhances CXCR4/SDF-1 α expression in vivo. *Mol Med Rep* 2014;10:585-92.
 - [35] Penn I. Cancers in cyclosporine-treated vs azathioprine-treated patients. *Transplant Proc* 1996;28:876-8.
 - [36] Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999;397:530-4.
 - [37] Karagas MR, Cushing Jr GL, Greenberg ER, Mott LA, Spencer SK, et al. Non-melanoma skin cancers and glucocorticoid therapy. *Br J Cancer* 2001;85:683-6.
 - [38] Yanik EL, Gustafson SK, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Sirolimus use and cancer incidence among US kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2015;15:129-36.
 - [39] Budde K, Lehner F, Sommerer C, Reinke P, Arns W, et al. Five-year outcomes in kidney transplant patients converted from cyclosporine to everolimus: the randomized ZEUS study. *Am J Transplant* 2015;15:119-28.
 - [40] Shiels MS, Copeland G, Goodman MT, Harrell J, Lynch CF, et al. Cancer stage at diagnosis in patients infected with the human immunodeficiency virus and transplant recipients. *Cancer* 2015;121:2063-71.
 - [41] Harwood CA, Proby CM, McGregor JM, Sheaff MT, Leigh IM, et al. Clinicopathologic features of skin cancer in organ transplant recipients: a retrospective case-control series. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:290-300.
 - [42] Gupta AK, Cardella CJ, Haberman HF. Cutaneous malignant neoplasms in patients with renal transplants. *Arch Dermatol* 1986;122:1288-93.
 - [43] Otley CC, Coldiron BM, Stasko T, Goldman GD. Decreased skin cancer after cessation of therapy with transplant-associated immunosuppressants. *Arch Dermatol* 2001;137:459-63.
 - [44] Zavos G, Moris D, Vernadakis S, Bokos J, Lionaki S, et al. Incidence and management of Kaposi sarcoma in renal transplant recipients: the Greek experience. *Transplant Proc* 2014;46:3199-202.
 - [45] Gutiérrez-Dalmau A, Sánchez-Fructuoso A, Sanz-Guajardo A, Mazuecos A, Franco A, et al. Efficacy of conversion to sirolimus in posttransplantation Kaposi's sarcoma. *Transplant Proc* 2005;37:3836-8.
 - [46] Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005;352:1317-23.
 - [47] Buell JF, Papaconstantinou HT, Skalow B, Hanaway MJ, Alloway RR, et al. De novo colorectal cancer: five-year survival is markedly lower in transplant recipients compared with the general population. *Transplant Proc* 2005;37:960-1.
 - [48] Venugopal B, Wilson C, Parker A. ESMO handbook: cancer treatment in special clinical situations - Chapter 4: cancer treatment in solid organ transplant recipients; 2016 Available from: URL: <http://oncologypro.esmo.org/Publications/Handbooks/Cancer-Treatment-in-Special-Clinical-Situations/Editors-and-Contributors>.
 - [49] Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana C, et al. *Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007*. Ed Institut de Veille sanitaire; 2007.
 - [50] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, et al., editors. SEER cancer statistics review, 1975-2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2015. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
 - [51] Grochowicz T, Szmidt J, Nazarewski S, Galazka Z, Durlík M, et al. A matched

- case-control study on the prognosis of native kidney neoplasia in renal transplant recipients. *Transpl Int* 2002;15:455-8.
- [52] Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55:742-7.
- [53] Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann Transplant* 1997;2:14-7.
- [54] Tillou X, Chahwan C, Brichart N, Bouyé S, Culty T, et al. Cancer de la prostate avant transplantation rénale : étude multicentrique. *Prog Urol* 2014;24:853.
- [55] Haute Autorité de santé. Synthèse des recommandations professionnelles : Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation; 2007 Available at: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal_-_synthese_des_recommandations.pdf.
- [56] Kumar A, Le DT. Hepatocellular carcinoma regression after cessation of immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* 2016;34:e90-2.
- [57] Thimonier E, Guillaud O, Walter T, Decullier E, Vallin M, et al. Conversion to everolimus dramatically improves the prognosis of de novo malignancies after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Clin Transplant* 2014;28:1339-48.
- [58] Euvrard S, Kanitakis J, Chardonnet Y, Noble CP, Touraine JL, et al. External anogenital lesions in organ transplant recipients. A clinicopathologic and virologic assessment. *Arch Dermatol* 1997;133:175-8.
- [59] Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekström K, Rydh B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003;89:1221-7.



CrossMark

Dépistage du cancer en France : 10 ans d'analyse des comportements par les enquêtes EDIFICE

François Eisinger^{1,2}, Xavier Pivot³, Laurent Greillier⁴, Sébastien Couraud⁵, Alexis B. Cortot⁶, Chantal Touboul⁷, Christine Lhomel⁸, Jean-Yves Blay⁹, Jean-François Morère¹⁰, Jérôme Viguière¹¹

Reçu le 16 septembre 2016
Accepté le 7 décembre 2016
Disponible sur internet le :
18 janvier 2017

1. Aix-Marseille université, Inserm, SESSTIM, 23, rue Stanislas-Torrents, 13006 Marseille, France
2. Institut Paoli-Calmettes, DASC, 232, boulevard de Sainte-Marguerite, 13273 Marseille, France
3. Hôpital universitaire Jean-Minjoz, service d'oncologie médicale, 3, boulevard Fleming, 25000 Besançon, France
4. Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, université Aix-Marseille, département d'oncologie multidisciplinaire et d'innovations thérapeutiques, chemin des Bourrely, 13015 Marseille, France
5. Hospices civils de Lyon, Institut du cancer, département des maladies respiratoires et d'oncologie thoracique, 3, quai des Célestins, 69495 Lyon, France
6. Hôpital Calmette, département des maladies respiratoires et d'oncologie thoracique, boulevard du Professeur-Jules-Leclercq, 59000 Lille, France
7. Kantar Health, 3, avenue Pierre-Masse, 75014 Paris, France
8. Roche, 30, cours de l'île-Seguin, 92100 Boulogne-Billancourt, France
9. Centre Léon-Bérard, 28, promenade Léa-et-Napoléon-Bullukian, 69008 Lyon, France
10. Hôpital universitaire Paul-Brousse, service oncologie-hématologie, avenue Paul-Vaillant, 94800 Villejuif, France
11. CHRU de Tours, centre de coordination des dépistages des cancers, 37044 Tours cedex 9, France

Correspondance :

François Eisinger, Centre régional de lutte contre le cancer Provence-Alpes-Côte d'Azur, Institut Paoli-Calmettes, 232, boulevard Sainte-Catherine, 13273 Marseille cedex 9, France.
eisingerf@ipc.unicancer.fr

Mots clés

Dépistage du cancer
Enquête d'opinion
Sensibilisation
Précarité

Résumé

L'accès au dépistage du cancer en France a été facilité par la mise en place de programmes organisés (cancer du sein et cancer colorectal) et de recommandations nationales (cancer du col de l'utérus). Des arbitrages personnels peuvent également motiver la participation au dépistage du cancer de la prostate. Cet article présente une analyse des comportements de la population générale française sur plus de 10 ans face au dépistage du cancer et de la perception de cette démarche par les médecins généralistes. On peut ainsi noter que si le dépistage du cancer du sein est établi de manière stable et relativement homogène dans la population, d'autres, comme celui du cancer colorectal et de la prostate sont sous une dépendance plus forte de facteurs socio-logiques et de la précarité. Le monitoring de l'adhésion est ainsi d'autant plus important que la participation pourrait être affectée par l'impact des conditions sociales et de la précarité dans un contexte de crise économique.

Keywords

Cancer screening
Survey
Awareness
Vulnerability

Summary

Cancer screening in France: 10 years of analysis of behaviours by the EDIFICE surveys

Accessibility to cancer screening in France has been facilitated by the implementation of organised programs (breast cancer and colorectal cancer) and by national recommendations (cervical cancer). Personal motivation may also trigger participation in prostate cancer screening. This paper proposes an overview of attitudes toward cancer screening among the general population over a period of more than 10 years and the perception of this behaviour by general practitioners. It is noteworthy that although certain cancer screening programmes, such as for breast cancer, are widely established throughout the population, uptake of others, such as for colorectal or prostate cancer, is contingent on sociological factors and vulnerability. Monitoring of compliance is thus all the more important since participation may be more acutely affected by the impact of social conditions and vulnerability in the current critical economic climate.

Introduction

Le dépistage est l'un des outils à la disposition des personnes, des médecins et des institutions dans la lutte contre le cancer. Une des particularités de cette démarche est qu'elle est à mi-chemin entre les actions principalement sous la responsabilité des personnes (la prévention des comportements à risques), des médecins (les soins) et la collectivité (mise à disposition des ressources matérielles et humaines et organisation des campagnes de dépistage). Au côté des engagements des médecins et de la collectivité, la perception du dépistage par les personnes elles-mêmes est un facteur clef du succès des programmes mis en place.

Le dépistage du cancer du sein bénéficie en France d'un programme organisé qui a été initié en 1989 et généralisé en 2004. Il consistait à l'origine en la réalisation d'une mammographie tous les 2 ans pour les femmes âgées de 50 à 69 ans. À partir de 2000, le dépistage a été étendu à toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans. Le dépistage organisé du cancer colorectal a été initié en 2003 et généralisé à tout le territoire à partir de 2008, suivant les recommandations du Comité européen consultatif pour la prévention des cancers [1] et de l'USPSTF (US Preventive Services Task Forces) [2]. Réalisé chez des personnes asymptomatiques âgées de 50 à 74 ans, ce dépistage permet de réduire la mortalité liée à la maladie de 16 % [3]. Basé sur la recherche de sang dans les selles, le test colorimétrique gFOBT (*faecal occult blood test*) a été remplacé en 2015 par le test immunologique iFOBT plus performant [4]. La pertinence d'un programme de dépistage organisé du cancer de la prostate reste controversée en raison d'un arbitrage complexe entre le bénéfice d'un dépistage systématique face au risque de surdiagnostic [5]. Les autorités sanitaires européennes et américaines maintiennent leur position en faveur d'un choix individuel [6,7]. Le test consiste en un dosage de PSA (*prostate specific antigen*) à partir d'un échantillon sanguin.

Les enquêtes EDIFICE (Étude sur le dépistage des cancers et ses facteurs de compliance), réalisées depuis 2005 en France, ont

pour ambition d'apporter une meilleure compréhension de la participation de la population française au dépistage du cancer au cours du temps et d'étudier l'évolution des comportements face à la prévention [8-14]. Les objectifs sont de fournir à tous les acteurs de santé des données fiables permettant de mieux comprendre les limites du dépistage et de cibler les actions à mener pour les corriger.

Plus de 10 ans après le lancement de la première enquête, ce travail présente une synthèse des points principaux relatifs aux dépistages du cancer du sein, colorectal et de la prostate qui ont été mis en évidence au cours des cinq enquêtes EDIFICE (2005, 2008, 2011, 2013, 2014) ainsi que de trois enquêtes réalisées auprès des médecins relatives à leurs recommandations sur le dépistage du cancer.

Méthodologie

Les enquêtes EDIFICE 1, 2, 3 et 4, menées en 2005, 2008, 2011 et 2014 respectivement, ont été réalisées sur différents échantillons représentatifs de la population française âgée de 40 à 75 ans ($n = 1609$, $n = 1601$, $n = 1603$ et $n = 1602$, respectivement). L'enquête EDIFICE de 2013 a été menée à la suite de la controverse sur le dépistage du cancer du sein sur un échantillon représentatif de 451 femmes âgées de 40 à 75 ans. La représentativité (sexe, âge, profession, stratification par région et catégorie d'agglomération par rapport à la population globale française) a été assurée en utilisant la méthode des quotas [15] basée sur les statistiques nationales sur l'emploi de l'Institut français de la statistique et des études économiques (Insee). Les questionnaires des différentes enquêtes EDIFICE, réalisées via contact par téléphone fixe par la société Kantar Health (anciennement TNS-Healthcare SOFRES), ont permis de collecter des informations personnelles sur les caractéristiques sociodémographiques (sexe, âge, profession de l'individu, région de résidence, catégorie d'agglomération, niveau d'études, revenus du foyer), les attitudes face au dépistage du cancer (en général et par organe concerné), la participation éventuelle à un dépistage

(cancer du sein, cancer colorectal ou cancer de la prostate) et les comportements personnels concernant la santé (automédication, consultations médicales au cours de la dernière année, consommation d'alcool et de tabac). Les différentes enquêtes ont recueilli des informations sur le dépistage réalisé dans le cadre d'un programme organisé ou lors d'une démarche individuelle (*tableau I*).

Pour déterminer le taux de participation à au moins un test au cours de la vie, les personnes sans antécédent de cancer âgées de 40 à 75 ans ont été invitées à répondre aux questions suivantes : « Avez-vous déjà fait un dépistage : (a) du cancer du côlon (hommes et femmes), (b) une mammographie (radiographie des seins) (dépistage du cancer du sein, pour les femmes), (c) du cancer de la prostate (pour les hommes) ? ». Il a également été demandé quel examen de dépistage avait été réalisé pour le cancer colorectal (FOBT ou coloscopie) et pour le cancer de la prostate (dosage PSA ou ERD). Pour déterminer la fidélisation au dépistage, les personnes ont été questionnées sur la date de leur dernier examen par FOBT pour le cancer colorectal, par mammographie pour le cancer du sein chez les femmes, par dosage de PSA ou ERD pour le cancer de la prostate chez les hommes [16]. Pour l'enquête EDIFICE controversée de 2013, la question suivante a été posée aux femmes : « Avez-vous entendu parler de la récente polémique sur l'intérêt du dépistage du cancer du sein ? ». Il a été ensuite demandé à celles se souvenant de la controverse si cela avait modifié leur opinion sur le dépistage du cancer du sein et affecté leur intention d'y participer ou de participer au dépistage d'un autre cancer.

Depuis 2011, les enquêtes ont évalué le niveau de précarité, défini par le score ÉPICES (Évaluation de la précarité et des inégalités de santé dans les centres d'examen de santé) calculé à partir des réponses à 11 questions, avec un score ÉPICES supérieur ou égal à 30 définissant la précarité [17].

Les trois enquêtes EDIFICE menées auprès de médecins en 2005, 2008 et 2014 ont été conduites par téléphone sur trois échantillons représentatifs de médecins généralistes pratiquant en France ($n = 600$ pour 2005 et 2008 et $n = 201$ pour 2014) [13,18] (*tableau II*). Les questionnaires ont recueilli des informations relatives à leurs caractéristiques sociodémographiques (sexe, âge, département), leur niveau de recommandation concernant le dépistage du cancer (cancer du sein, cancer colorectal et cancer de la prostate) et leurs perceptions des obstacles et attentes de leurs patients [16].

Dépistage du cancer du sein

Effet générationnel sur la fidélisation (1992-2014)

La participation au dépistage du cancer du sein a longtemps été perçue comme négligée par les femmes les plus âgées. Les enquêtes EDIFICE enrichies des enquêtes de l'INPES (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé), anciennement CFES (Comité français d'éducation pour la santé) ont

permis un suivi de 16 ans regroupant neuf enquêtes réalisées en France de 1992 à 2014 ciblant les femmes de 50 à 74 ans. Ce suivi a révélé une augmentation globale de la fidélisation (un test de dépistage réalisé dans les deux dernières années) au dépistage du cancer du sein au cours du temps (*figure 1*). Un effet générationnel, pas simplement lié à l'âge, a été mis en évidence puisque les femmes de la génération baby-boom (années de naissance entre 1943 et 1960) participent plus au dépistage organisé que la génération silencieuse (années de naissance entre 1925 et 1943). En effet, l'augmentation la plus importante entre 1992 et 2014 concerne les femmes âgées de 65 et 69 ans, atteignant 65 %, en lien avec la participation croissante de la génération baby-boom (*figure 1*). Il est toutefois difficile de déterminer si ces différences générationnelles sont liées à une sensibilisation au dépistage plus importante pour la génération baby-boom (campagnes d'information auprès des femmes et des médecins) ou à une vision du monde différente (« Weltanschauung ») entre les deux générations [11].

La controverse sur le dépistage (2013)

À la suite de la publication de l'analyse Cochrane sur le ratio bénéfices/risques du dépistage du cancer du sein, des doutes relayés par les médias [20] ont été émis sur l'utilité et l'efficacité du dépistage. Une enquête EDIFICE a été spécialement menée en janvier 2013 pour évaluer l'impact potentiel de cette controverse sur les comportements des femmes face au dépistage du cancer du sein. Trois mois après sa médiatisation, seules 17 % des femmes interrogées de 40 à 75 ans sans antécédents de cancer étaient conscientes de la polémique. Ces femmes se souvenant de la controverse avaient généralement un statut socioprofessionnel et un niveau d'éducation élevés. Les limites et inconvénients les plus fréquemment rapportés concernaient le surdiagnostic (38 %), une fiabilité insuffisante de l'examen (16 %) et le risque face à l'exposition aux radiations (9 %). Ainsi, d'un point de vue cognitif, il a été mis en évidence une moindre confiance et des craintes plus importantes. Cette controverse a permis une meilleure connaissance des limites des examens avec des conséquences en termes de comportements limités, puisque seules 7,5 % ($n = 5$) des femmes se souvenant de la controverse (69 femmes sur 403) ont déclaré vouloir modifier leur pratique de dépistage, ce qui, rapporté à l'ensemble des femmes de l'étude, ne représente que 1,2 % [21].

Dépistage du cancer colorectal

L'impact du programme organisé (2005-2014)

La France a été le premier pays européen à mettre en place un dépistage organisé généralisé à l'ensemble du territoire à partir de 2008, après une initiation en 2003 dans certains départements pilotes. Celui-ci a rapidement apporté des résultats encourageants puisque si, en 2005 seuls 18 % des médecins généralistes interrogés proposaient systématiquement un test de dépistage aux patients dans la tranche d'âge cible [9], cette proportion était significativement plus forte dans les

TABLEAU I

Description des populations de l'enquête EDIFICE 4 (Données brutes et redressées). Comparaison avec les données nationales¹

	Population étudiée de 40 à 75 ans (n = 1602) Données brutes	Population étudiée de 40 à 75 ans (n = 1602) Données redressées	Individus de 40 à 75 ans (Enquête emploi 2012 redressée 2014)
Sexe			
Homme	46,4 %	48,3 %	48,3 %
Femme	53,6 %	51,7 %	51,7 %
Âge			
40 à 49 ans	32,3 %	31,7 %	31,7 %
50 à 64 ans	45,7 %	44,9 %	44,9 %
65 à 75 ans	22,0 %	23,4 %	23,4 %
PCS individu			
Agriculteur	0,9 %	1,5 %	1,5 %
Artisan, commerçant	3,1 %	4,6 %	4,6 %
Cadre, profession libérale	12,0 %	11,2 %	11,2 %
Profession intermédiaire	14,3 %	13,4 %	13,4 %
Employé	17,0 %	16,5 %	16,5 %
Ouvrier	12,2 %	12,4 %	12,4 %
Retraité et autres inactifs	40,5 %	40,4 %	40,4 %
Région UDA9			
Île-de-France	16,4 %	17,3 %	17,3 %
Nord	7,1 %	5,9 %	5,9 %
Est	8,3 %	8,7 %	8,7 %
Bassin parisien Est	7,5 %	7,8 %	7,8 %
Bassin parisien Ouest	9,4 %	9,3 %	9,3 %
Ouest	14,4 %	14,0 %	14,0 %
Sud-Ouest	12,0 %	11,5 %	11,5 %
Sud-Est	12,4 %	12,1 %	12,1 %
Méditerranée	12,6 %	13,4 %	13,4 %
Agglomération TUA			
Rural	25,8 %	25,0 %	25,0 %
2000 à 20 000 habitants	17,5 %	17,8 %	17,8 %
20 000 à 100 000 habitants	12,2 %	12,8 %	12,8 %
> 100 000 habitants	30,3 %	29,1 %	29,1 %
Agglomération parisienne	14,2 %	15,3 %	15,3 %

PCS : professions et catégories socioprofessionnelles ; UDA9 : union des annonceurs en 9 classes géographiques ; TUA : taille urbaine d'agglomération. Comparaison des données des populations de l'enquête EDIFICE 4 des individus de 40 à 75 ans à la population générale française. Toutes les données des analyses sont redressées. Le taux d'efficacité du redressement est de 97,38 %. Les poids minimal et maximal sont de 0,67 et 2,12, respectivement.

¹Statistiques issues de l'Enquête Emploi 2012 de l'INSEE, redressés 2014.

TABLEAU II
Descriptions des populations de médecins généralistes de l'enquête EDIFICE 4. Comparaison avec les données nationales [19]

	Population étudiée de médecins généralistes (n = 201)	Médecins généralistes français
Âge		
Moins de 50 ans	44,8 %	45 %
50 ans et plus	55,2 %	55 %
Régions		
Région parisienne	20,4 %	19 %
Nord/nord-est	16,4 %	18 %
Ouest	13,9 %	15 %
Centre/centre-est	15,4 %	20 %
Sud-est	15,4 %	16 %
Sud-ouest	18,4 %	12 %

Comparaison des données des populations de médecins généralistes de l'enquête EDIFICE 4 à la population de médecins généralistes en France. Les données n'ont pas été redressées car leur structure était très proche de celle attendue.

22 départements pilotes français sensibilisés dès 2003 comparés aux autres (29 % versus 13 % ; $p < 0,01$). La répercussion logique a été une plus forte participation des personnes dans les départements disposant d'un dépistage organisé (34 % versus 20 %, $p < 0,01$) et une diminution de la fréquence des coloscopies non précédées d'un FOBT [18]. Ces différences de comportements en faveur des zones plus anciennement impliquées, ont été significatives jusqu'en 2008 et illustrent les effets positifs de la mise en place d'un dépistage organisé sur la participation des patients et le niveau de recommandation des médecins.

Les différentes enquêtes menées de 2005 à 2014 ont révélé une adhésion croissante de la population cible au dépistage du cancer colorectal jusqu'en 2011 [22], bien que toujours insuffisante car en dessous des taux de 45 % à 65 % établis dans les recommandations européennes [23]. Aucune différence significative sur le taux de participation selon le sexe n'a été déterminée, l'adhésion ayant augmenté significativement et de manière homogène pour les hommes et les femmes. En revanche, l'âge est un facteur important puisque la plus forte participation a été enregistrée chez les personnes de 70 à 74 ans et la plus faible chez les 50-54 ans [14]. D'autres facteurs ont été identifiés comme influençant positivement sur la participation au dépistage, comme le fait d'être encouragé par ses proches, de vivre en couple et d'avoir un cas de cancer colorectal dans son

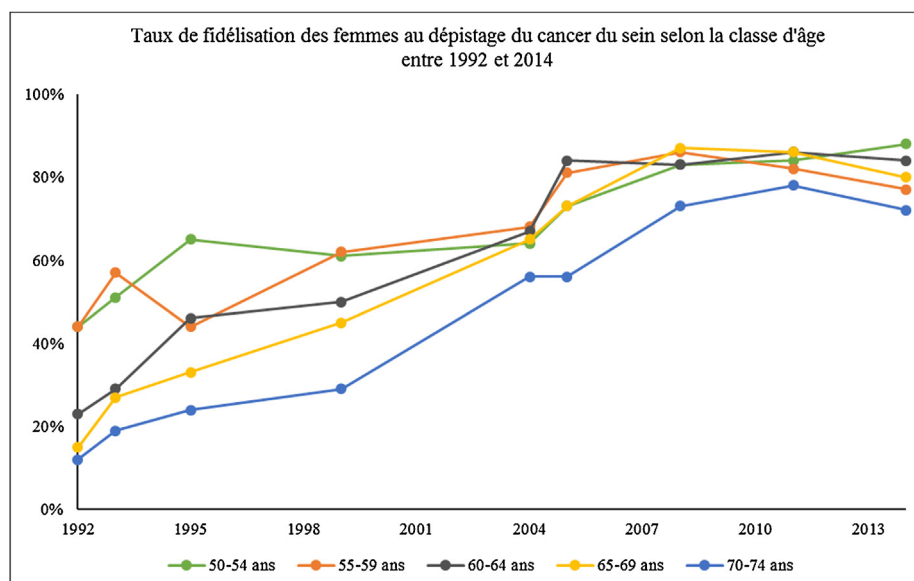


FIGURE 1

Taux de fidélisation (un test dans les deux dernières années) au dépistage du cancer du sein des femmes de 50 à 74 ans de 1992 à 2014

Le dépistage organisé du cancer du sein cible les femmes de 50 à 69 ans avant 2000 puis de 50 à 74 ans après cette date. Les données de 1992 ($n = 371$), de 1993 ($n = 365$), de 1995 ($n = 336$) et de 1999 ($n = 2565$) proviennent du CFES, celles de 2004 ($n = 6178$) de l'INPES et celles de 2005 ($n = 507$), 2008 ($n = 488$), 2011 ($n = 465$) et 2014 ($n = 483$) des enquêtes successives EDIFICE.

entourage ainsi que d'avoir un niveau d'éducation au-delà du secondaire ou encore de consulter plus régulièrement son médecin traitant. En revanche, d'autres facteurs vont limiter l'adhésion au dépistage notamment le fait de ne pas se sentir concerné ou encore d'avoir peur de l'examen et de ses résultats [14].

La réticence au test FOBT (2011)

La recherche de sang dans les selles n'est pas perçue comme le test idéal à la fois dans notre étude [24] et dans d'autres publications [25]. Lorsque des personnes sont interrogées sur leurs préférences sur le type de test de dépistage en 2011, l'analyse à partir d'un échantillon sanguin est citée en premier (35 %), suivi d'un examen par radiographie fiable (21 %) puis du FOBT qui est demandé plus fiable (9 %) [24]. Ces résultats illustrent que la population générale est plutôt réticente au FOBT ce qui représente une limitation importante à l'adhésion au dépistage du cancer colorectal et souligne la nécessité d'améliorer le test. De prochaines études devraient permettre de mesurer l'impact sur l'adhésion au dépistage de l'arrivée en 2015 du nouveau test immunologique de recherche de sang dans les selles moins contraignant.

Dépistage du cancer de la prostate (2005-2014)

Réaliser un test de dépistage du cancer de la prostate reste une démarche personnelle une fois les hommes informés des avantages et des inconvénients attendus. Dans ce contexte, les enquêtes EDIFICE ont observé l'évolution de la réalisation d'un dépistage du cancer de la prostate entre 2005 et 2014 des hommes âgés de 50 à 75 ans. De 36 % en 2005, cette participation a augmenté significativement à 49 % en 2008 ($p < 0,01$) pour finalement se stabiliser jusqu'en 2014. Cependant, des comportements notablement différents ont été mis en évidence en

fonction de l'âge. Si de 2005 à 2008 l'augmentation de la participation au dépistage était globale, dès 2011 ces taux ont diminué pour les hommes âgés de 50 à 59 ans et augmenté pour les hommes de plus de 60 ans [10]. L'analyse en fonction du statut socioprofessionnel a révélé des comportements différents face au dépistage. Si la participation des personnes issues de catégories socioprofessionnelles défavorisées a augmenté, passant de 29 % en 2008 à 36 % en 2011 ($p = 0,4$), celle des personnes des catégories socioprofessionnelles favorisées est passée de 56 % en 2008 à 40 % en 2011 ($p = 0,02$) [10]. Ainsi, plus que pour le dépistage des autres cancers analysés (sein et colorectal), on observe une instabilité importante de la réalisation du dépistage du cancer de la prostate se traduisant par des évolutions rapides et importantes des comportements.

Précarité et dépistage (2011-2014)

Un des champs d'investigation des enquêtes successives EDIFICE a été de passer d'une analyse sur le suivi psychologique des patients du cancer [26] à l'analyse des déterminants sociologiques telle que la précarité évaluée avec le score ÉPICES [17]. Dans la première vague d'analyse réalisée en 2011, les résultats ont été très rassurants avec peu d'impact de la précarité sur l'adhésion aux dépistages organisés (cancer du sein et cancer colorectal) [27]. En revanche, dès 2011 de fortes différences ont été observées pour les dépistages « individuels » hors cible d'âge dans le cancer du sein et le cancer colorectal ou sans programme organisé pour le cancer de la prostate [28]. Les données plus récentes de 2014 sont plus préoccupantes. Il est alors apparu que les populations les plus précaires participaient moins au dépistage du cancer en général et plus particulièrement au dépistage du cancer colorectal ($p = 0,02$). La précarité pourrait aussi affecter la fidélisation au dépistage du cancer du

TABLEAU III

Taux de participation et de fidélisation aux dépistages des cancers (sein, colon, prostate) selon la précarité

Taux de participation (au moins un test au cours de la vie)					Fidélisation (un dépistage dans les 2 dernières années)			
	2011		2014		2011		2014	
Cancer du sein								
Précaire	94 %	NS	96 %	NS	81 %	NS	76 %	$p = 0,09$
Non précaire	97 %		98 %		87 %		85 %	
Cancer colorectal								
Précaire	60 %	NS	54 %	$p = 0,02$	31 %	NS	30 %	NS
Non précaire	60 %		63 %		34 %		33 %	
Cancer de la prostate								
Précaire	46 %	NS	37 %	$p < 0,01$				
Non précaire	52 %		53 %					

NS : non significatif ; cancer du sein, femmes de 50 à 74 ans, $n = 465$ en 2011 et $n = 483$ en 2014 ; cancer colorectal, personnes de 50 à 74 ans, $n = 946$ en 2011 et $n = 955$ en 2014 ; cancer de la prostate, hommes de 50 à 75 ans, $n = 494$ en 2011, $n = 481$ en 2014.

sein ($p = 0,09$) (*tableau III*). L'existence depuis 1946 d'une couverture d'assurance maladie a permis de réduire de manière très importante les freins financiers à l'accès aux soins de santé en général et au dépistage du cancer en particulier jusqu'à récemment. Néanmoins, d'autres facteurs liés à la précarité peuvent induire des inégalités d'accès. Si dans un premier temps, aucune différence significative majeure n'a été mise en évidence pour les dépistages organisés, les données plus récentes sont moins optimistes. Il n'est cependant pas encore possible d'expliquer ces variations et de déterminer si elles sont liées à des fluctuations d'échantillons ou à l'accentuation de la précarité. Ce point fera l'objet d'analyses attentives lors de prochaines vagues d'enquêtes. En effet, si les programmes organisés ont eu la capacité à réduire les différences d'accès au dépistage, il s'agit peut-être d'un succès fragile qu'il convient de surveiller et d'analyser périodiquement.

La place des médecins (2005-2014)

Les médecins généralistes ont une place centrale dans la sensibilisation au dépistage et leur niveau de recommandation de leurs patients a été croissant au cours du temps. Ainsi, ils étaient notamment 18 % à recommander systématiquement un dépistage du cancer colorectal en 2005 et 30 % en 2008. De plus en 2014, pour les personnes âgées de 50 à 75 ans, 85,0 %, 80,8 %

et 73,7 % se sont vu systématiquement proposer un dépistage par leur médecin généraliste pour un cancer du sein, colorectal et de la prostate respectivement [13].

Le processus d'information aurait donc une valeur « morale » et un impact « utilitariste » (*figure 2*). Différents outils de communication sont utilisés pour sensibiliser et informer le grand public à l'utilité du dépistage. Aussi, l'enquête EDIFICE 3 a voulu évaluer les sources d'information du grand public et la perception de leur niveau de fiabilité [29]. Dans la population globale sans antécédent de cancer, les sources d'information les plus fréquemment citées ont été la radio et la télévision (61 %), le médecin généraliste (52 %), la presse écrite (33 %), les courriers des autorités de santé (information ou invitation au dépistage, 19 %) et Internet (18 %). Les personnes de moins de 50 ans utilisent plus souvent la radio et la télévision (66 % vs 58 % pour les plus de 50 ans ; $p < 0,01$) et Internet (24 % vs 15 % pour les plus de 50 ans ; $p < 0,01$), alors que la population âgée de plus de 50 ans a plus fréquemment cité les courriers des autorités de santé (26 % vs 7 % pour la population de moins de 50 ans ; $p < 0,01$). Au niveau de la perception de la fiabilité des informations, le niveau de confiance le plus élevé a été accordé aux médecins généralistes, aux associations de patients et aux autorités de santé. En revanche, la méfiance est grande envers

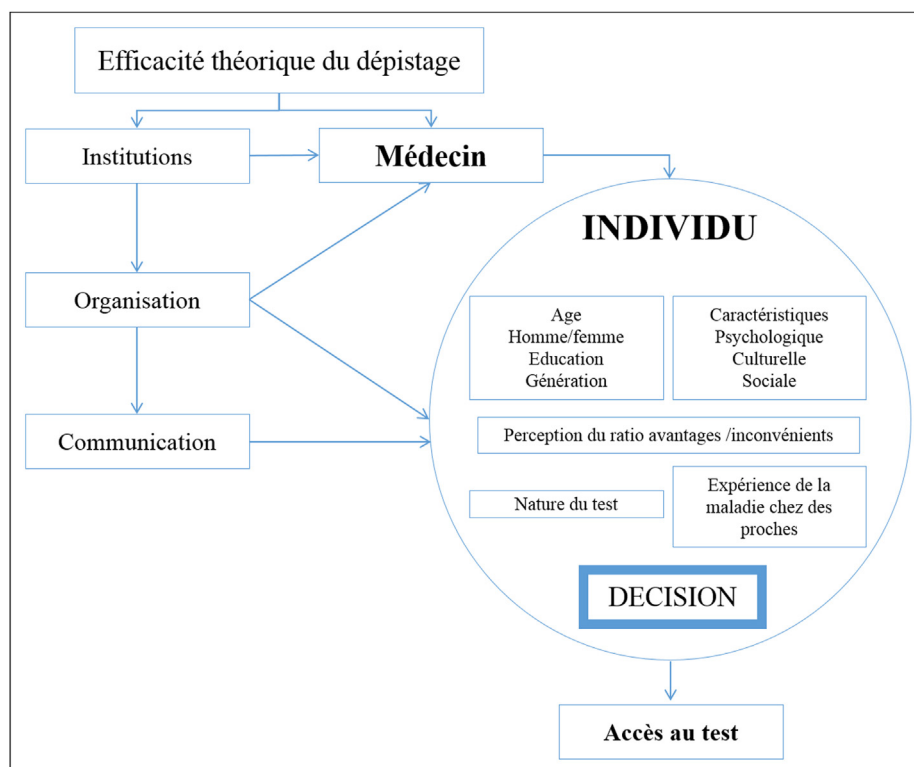


FIGURE 2

Cheminement de l'information et de la sensibilisation au dépistage du cancer aboutissant à la prise de décision individuelle de participer à un test

la radio et la télévision, la presse écrite et Internet [29]. Cette analyse confirme que le médecin généraliste a un rôle crucial d'information sur les cancers et de recommandations concernant leur dépistage.

La perception globale du dépistage

La population globale semble avoir une approche globale du dépistage du cancer plutôt qu'une segmentation forte « organe par organe ». Ceci s'illustre par le fait que la controverse autour du cancer du sein impacte modérément mais de manière significative sur les représentations des caractéristiques du dépistage d'autres cancers (colorectal et col de l'utérus) [30]. La confiance dans le dépistage des cancers est très élevée dans la population globale. Elle est la plus forte pour le cancer du sein et le cancer colorectal bénéficiant d'un dépistage organisé quel que soit le niveau de précarité. Pour les dépistages non organisés, le niveau de confiance est également haut, et encore plus marqué dans les populations précaires soulignant des attentes et des espoirs plus forts par rapport aux populations non précaires [31]. Des différences statistiquement significatives sur le niveau de confiance sur l'efficacité entre les populations précaires/non précaires ont été relevées pour le cancer du poumon (85 % vs 78 %, $p < 0,01$), la leucémie (69 % vs 60 %, $p < 0,01$), le cancer de l'estomac (67 % vs 56 %, $p < 0,01$), le cancer du foie (63 % vs 48 %, $p < 0,01$), le cancer de l'œsophage (59 % vs 52 %, $p = 0,02$) et le cancer du système nerveux central (34 % vs 27 %, $p = 0,01$). Ces résultats démontrent un excès de confiance dans l'efficacité du dépistage du cancer d'autant plus marqué dans les populations précaires, qui en même temps sont plus exposées à des facteurs de risque (indice de masse corporelle plus élevé, consommation de tabac plus forte et pratiquant moins d'activité physique) [27]. Ainsi, il a été mis en évidence un haut niveau de confiance dans l'efficacité du dépistage du

cancer et l'exposition plus importante à des facteurs de risque dans les populations les plus précaires.

Conclusion

L'impact attendu du dépistage des cancers dépend principalement de l'efficacité de celui-ci, de l'adhésion et de la compliance aux examens ainsi que l'accessibilité de ce test et de la prise en charge ultérieure. Les enquêtes EDIFICE soulignent le caractère multifactoriel du processus de décision. Ainsi, si certains comportements comme le dépistage du cancer du sein ont atteint un « rythme de croisière » marqué par une stabilité importante et une relative forte insensibilité à des modifications des informations sur leurs caractéristiques (telle que la controverse sur le dépistage), d'autres tels que le dépistage du cancer colorectal et plus encore le dépistage du cancer de la prostate sont plus instables. Le niveau de stabilité dépend de l'ancienneté de l'implémentation du programme de dépistage, et donc de la communication qui est associée, ainsi que de l'existence d'une norme globalement adoptée par les médecins et les autorités de santé (ce qui n'est pas le cas pour le dépistage du cancer de la prostate). En l'absence de ces éléments, on peut craindre une instabilité qui pourrait être amplifiée par l'impact des conditions sociales et de la précarité dans un contexte de crise économique.

Remerciements : les enquêtes EDIFICE sont financées par le laboratoire Roche. Une assistance rédactionnelle a été apportée par Potentiel d'action.

Déclaration de liens d'intérêts : FE, XP, J-FM, LG, SC, ABC : honoraires de Roche SA ; FE : Genome Québec ; CT : employée de Kantar Health France ; CL : employée de Roche SA. J-YB et JV déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Micksche M, Lynge E, Diehl V, Estape J, Vertio H, Faivre J, et al. [Recommendations on cancer screening in the European Union]. Bull Cancer (Paris) 2001;88:687-92.
- [2] Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;137:132-41.
- [3] Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. Am J Gastroenterol 2008;103:1541-9.
- [4] Launois R, Le Moine J-G, Uzzan B, Fiestas Navarrete LI, Benamouzig R. Systematic review and bivariate/HSROC random-effect meta-analysis of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014;26:978-89.
- [5] Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst 2012;104:125-32.
- [6] Haute autorité de santé. Dépistage du cancer de la prostate. Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009-2010; 2016, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_961182/fr/depistage-du-cancer-de-la-prostate-analyse-critique-des-articles-issus-des-etudes-erspc-et-plco-publies-en-mars-2009 (accessed June 20, 2016).
- [7] Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. CA Cancer J Clin 2010;60:70-98.
- [8] Eisinger F, Blay J-Y, Morère J-F, Rixe O, Calazel-Benque A, Cals L, et al. Cancer screening in France: subjects' and physicians' attitudes. Cancer Causes Control CCC 2008;19:431-4. doi:10.1007/s10552-007-9102-9.
- [9] Calazel-Benque A, Viguier J, Roussel C, Pivot X, Eisinger F, Blay J-Y, et al. Organized colorectal cancer screening programmes: how to optimize efficiency in the general population. Eur J Cancer Prev 2011;20(Suppl 1):S20-5.
- [10] Eisinger F, Morère JF, Touboul C, Pivot X, Coscas Y, Blay JY, et al. Prostate cancer screening: contrasting trends. Cancer Causes Control CCC 2015;26:949-52.
- [11] Eisinger F, Beck F, Viguier J, Blay J-Y, Coscas Y, Roussel C, et al. Increasing coverage rates for

- mammographic screening in France in older women 16 years of follow-up. *Breast J* 2011;17:686-8.
- [12] Eisinger F, Blay J-Y, Morère J-F, Coscas Y, Calazel-Benque A, Roussel C, et al. Impact of awareness of cancer among acquaintances on cancer screening attendance. *Eur J Cancer Prev* 2011;20(Suppl. 1):S36-8.
- [13] Eisinger F, Pivot X, Coscas Y, Viguier J, Calazel-Benque A, Blay J-Y, et al. Impact of general practitioners' sex and age on systematic recommendation for cancer screening. *Eur J Cancer Prev* 2011;20(Suppl. 1):S39-41.
- [14] Viguier J, Morère J-F, Touboul C, Coscas Y, Blay J-Y, Lhomel C, et al. Cancer screening in France: third edition of the EDIFICE survey. *Eur J Cancer Prev* 2015;24 Suppl:S68-72.
- [15] Deville J-C. A theory of quota surveys. *Surv Methodol* 1991;17:163-81.
- [16] Roussel C, Touboul C. Large population survey: strengths and limits. *Methodology of the EDIFICE survey. Eur J Cancer Prev* 2011;20 (Suppl. 1):S5-7.
- [17] Sass C, Guéguen R, Moulin JJ, Abrie L, Dauphinot V, Dupré C, et al. [Comparison of the individual deprivation index of the French Health Examination Centres and the administrative definition of deprivation]. *Sante Publique Vandœuvre-lès-Nancy Fr* 2006;18:513-22.
- [18] Eisinger F, Cals L, Calazel-Benque A, Blay J-Y, Coscas Y, Dolbeault S, et al. Impact of organised programs on colorectal cancer screening. *BMC Cancer* 2008;8:104.
- [19] Sicart D. « Les médecins au 1^{er} janvier 2013 », document de travail, série statistiques, n° 179. DREES; 2013.
- [20] Information autour du dépistage du Cancer du sein – Les épines d'« Octobre rose » ! – Action UFC-Que Choisir – UFC-Que Choisir; 2012, <https://www.quechoisir.org/action-ufc-que-choisir-information-autour-du-depistage-du-cancer-du-sein-les-epines-d-octobre-rose-n13783/> (accessed July 28, 2016).
- [21] Pivot X, Viguier J, Touboul C, Morère J-F, Blay J-Y, Coscas Y, et al. Breast cancer screening controversy: too much or not enough? *Eur J Cancer Prev* 2015;24 Suppl:S73-6.
- [22] Viguier J, Morère J, Touboul C, Eisinger F, Couraud S, Grellier L, et al. Cancer screening in France: reaching a plateau? New edition of an iterative nationwide survey. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl) [abstr 1565].
- [23] von Karsa L, Segnan N, Atkin W, Halloran S, Lansdorp-Vogelaar I, Malila N, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy* 2013;45:51-9.
- [24] Pivot X, Viguier J, Morère J-F, Blay J-Y, Coscas Y, Roussel C, et al. In search of the ideal cancer screening test. *Cancer Res* 2012;72:4447. doi:10.1158/1538-7445.AM2012-4447.
- [25] Timmouth J, Ritvo P, McGregor SE, Patel J, Guglietti C, Levitt CA, et al. ColonCancerCheck primary care invitation pilot project: patient perceptions. *Can Fam Physician* 2013;59: e541-9.
- [26] Dolbeault S, Cayrou S, Brédart A, Viala AL, Desclaux B, Saltel P, et al. The effectiveness of a psycho-educational group after early-stage breast cancer treatment: results of a randomized French study. *Psychooncology* 2009;18:647-56.
- [27] Eisinger F, Viguier J, Touboul C, Coscas Y, Pivot X, Blay J-Y, et al. Social stratification, risk factor prevalence and cancer screening attendance. *Eur J Cancer Prev* 2015;24 Suppl: S77-81.
- [28] Eisinger F, Viguier J, Touboul C, Coscas Y, Pivot X, Blay J-Y, et al. Cancer screening in underserved, vulnerable population. Results from the edifice survey; 2012, <http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2012/Cancer-screening-in-underserved-vulnerable-population>.
- [29] Morère J-F, Viguier J, Coscas Y, Pivot X, Blay J-Y, Eisinger F, et al. Cancer screening: Source of information and level of trust. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl) [abstr 1567].
- [30] Viguier J, Pivot X, Touboul C, Eisinger F, Blay J-Y, Coscas Y, et al. Breast cancer screening controversy: impact on other cancer screening programs. *J Clin Oncol* 2014;e12507.
- [31] Eisinger F, Morère J-F, Touboul C, Viguier J, Blay J-Y, Coscas Y, et al. Vulnerable populations and overconfidence in cancer screening; 2014, http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/1574.



Carcinomes des adolescents et jeunes adultes : quelles spécificités ?

Brice Fresneau¹, Marie-Emilie Dourthe¹, Anaïs Jouin², Valérie Laurence³, Guénolée de Lambert⁴,
Christelle Colas⁵, Mathilde Coret⁶, Anne Laprie^{7,8}, Céleste Rebours⁹, Daniel Orbach¹⁰,
Charlotte Demoor-Goldschmidt¹¹

Reçu le 14 septembre 2016

Accepté le 17 novembre 2016

Disponible sur internet le :
15 décembre 2016

1. Université Paris-Saclay, Institut Gustave-Roussy, département de cancérologie de l'enfant et de l'adolescent, 114, rue Édouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France
2. Centre Oscar-Lambret, département de radiothérapie, 3, rue Frédéric-Combemale, 59000 Lille, France
3. Institut Curie, département d'oncologie médicale, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France
4. AP-HP, hôpitaux universitaires Paris Sud, hôpital Bicêtre, département de chirurgie pédiatrique, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France
5. AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, hôpital La Pitié-Salpêtrière, UF d'oncogénétique et d'angiogénétique, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
6. CHU Pellegrin, service de chirurgie gynécologique, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France
7. Université Paul-Sabatier Toulouse III, 118, route de Narbonne, 31062 Toulouse, France
8. Institut universitaire du cancer de Toulouse-OncoPole, avenue Hubert-Curien, 31100 Toulouse, France
9. Fondation Adolphe-de-Rothschild, ENT and cervico-facial surgery department, 29, rue Manin, 75019 Paris, France
10. Institut Curie, département de pédiatrie - adolescents-jeunes adultes, Groupe français « FRACTURE » des tumeurs rares de l'enfant de la Société française des cancers de l'enfant (SFCE), 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France
11. Université Paris-Saclay, Institut Gustave-Roussy, U1018, centre d'épidémiologie et de santé des populations (CESP), Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), 114, rue Édouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France

Correspondance :

Charlotte Demoor-Goldschmidt, université Paris-Saclay, Institut Gustave-Roussy, U1018, centre d'épidémiologie et de santé des populations (CESP), Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), 114, rue Édouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France.
c.demoor@hotmail.fr

Mots clés

Carcinome
Adolescent
Carcinome indifférencié du
nasopharynx
Carcinome des glandes
salivaires
Carcinome colorectal
Carcinome du sein

Résumé

Les carcinomes sont des tumeurs rares de l'adolescent-jeune adulte (AJA) au spectre différent de ceux de l'adulte. Les localisations les plus fréquentes en dehors de la thyroïde sont le nasopharynx, les glandes salivaires, le côlon-rectum et les ovaires. Si les carcinomes du nasopharynx ou des glandes salivaires sont des tumeurs de bon pronostic, d'autres sont de pronostic plus réservé, comme les carcinomes digestifs, gynécologiques ou de la ligne médiane. Les modes de révélation sont aspécifiques et dépendent de la localisation : masse, syndrome tumoral, douleur, altération de l'état général. Le caractère inhabituel des carcinomes à l'âge pédiatrique conduit à proposer une exploration oncogénétique systématique. La généalogie, les signes cliniques associés et le type de

Keywords

Carcinoma
Adolescent
Undifferentiated
carcinoma of the
nasopharyngeal tract
Salivary gland carcinoma
Colorectal carcinoma
Breast cancer

carcinome doivent guider les analyses. En l'absence d'orientation, l'analyse du gène *TP53* et, pour les carcinomes du spectre élargi du syndrome *hereditary non-polyposis colorectal cancer* (HNPCC), la recherche de mutation des gènes *MMR* (*mismatch repair*) semble essentielle. En raison de la rareté de ces maladies et de l'absence de recommandations homogènes, les membres du comité tumeurs rares de la SFCE recommandent pour la prise en charge de ces AJA, une relecture histologique par un pathologiste habitué aux carcinomes de l'adulte, un double avis en oncologie pédiatrique et adulte, une analyse des référentiels adultes avec adaptation au caractère pédiatrique de la maladie, en particulier en termes de risque d'effets secondaires. Un recours à un avis national (par un membre du groupe FRACTURE) ou européen (groupe EXPERT) est parfois nécessaire dans les situations les plus complexes.

Summary**Specificities of carcinomas in adolescents and young adults**

Carcinomas are rare tumors of the adolescent-young adult (AYA) with a different spectrum from those of adults. The most common sites outside of the thyroid is the nasopharynx, salivary gland, colon-rectum and ovaries. If nasopharyngeal carcinoma or salivary gland tumors are good prognosis, others are more reserved prognosis, such as digestive carcinomas, gynecological or midline. The revelation modes are non-specific and depend on the location: mass, tumor syndrome, pain, impaired general condition. The unusual of pediatric carcinomas led to propose a systematic oncogenetic exploration. The medical history of the family, the symptoms and the type of the carcinoma should guide the analysis. In the absence of guidance, analysis of TP53 gene and, for carcinomas of the expanded spectrum of the hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome, the search for mutation of MMR genes (mismatch repair) seems essential. Because of the rarity of these diseases and the absence of homogeneous recommendations, members of the rare tumors committee of the SFCE recommended for the management of these AJA, an histological review by a pathologist familiar with carcinomas of the adult, a double discussion between pediatric and adult oncologists, analysis of adult standards with adaptation to pediatric data, especially in terms of risk of side effects. An advice to a national opinion (by a member of FRACTURE group) or European (group EXPERT) is sometimes necessary in the most complex situations.

Introduction

Les carcinomes, tumeurs malignes d'origine épithéliale, représentent la majorité des cancers de l'adulte, tandis que chez l'enfant il s'agit de tumeurs beaucoup plus rares. En France, chez le jeune enfant de moins de 15 ans, d'après les données du Registre national des tumeurs solides de l'enfant (RNTSE), sur la période 2000-2004, 252 nouveaux cas de carcinomes de l'enfant de 0 à 14 ans ont été enregistrés parmi les 8473 cas de cancers solides et hématologiques recensés sur la même période, soit 3 % de la totalité des cancers de l'enfant (contre 27 % de leucémies aiguës, 23 % de tumeurs cérébrales et 11 % de lymphomes) [1]. Le taux d'incidence annuelle a été estimé à 4,1 par million d'enfants de moins de 15 ans. Les cinq principales localisations rapportées étaient la thyroïde, la sphère ORL, le rein, la surrénale et la peau.

Chez les AJA, l'incidence des carcinomes est plus importante. D'après les données de 12 registres départementaux sur les 2418 cas de cancers diagnostiqués entre 15 et 24 ans sur la

période 2000-2008, 493 étaient des carcinomes, soit 20,4 % des cancers (contre 25 % de lymphomes, 10 % de leucémies aiguës et 8 % de tumeurs du système nerveux central) [2]. Il s'agissait essentiellement de carcinomes de la thyroïde, ORL (glandes salivaires et nasopharynx) et colorectaux. Chez les adultes plus âgés, l'incidence des carcinomes augmente avec l'âge et est, par ordre de fréquence, situé dans la prostate, le sein, le côlon-rectum, le poumon (données INCa 2012, en ligne). Ainsi, le spectre tumoral des carcinomes des AJA diffère de celui observé chez les enfants prépubères comme de celui observé chez les adultes plus âgés.

Les carcinomes étant des cancers survenant le plus souvent dans une population d'adulte, tout carcinome survenant chez un AJA, hors UCNT, doit conduire à proposer une consultation d'information génétique. Globalement, la part des cancers imputables à une prédisposition génétique est estimée à environ 5 à 10 % en pédiatrie [3]. Peu de données concernant spécifiquement les carcinomes de l'adolescent sont disponibles vis-à-vis de ce

risque génétique. L'âge précoce au diagnostic par rapport à l'âge moyen de survenue de la tumeur est un élément important devant conduire à évoquer l'existence d'un syndrome de prédisposition au cancer sous-jacent. Parmi les femmes atteintes de cancer du sein avant l'âge de 40 ans (quelle que soit leur histoire familiale), 23 % sont porteuses de mutation du gène *BRCA1* ou *BRCA2* [4]. Un âge inférieur à 50 ans lors du diagnostic d'un carcinome de l'endomètre ou colorectal doit conduire à rechercher une instabilité microsatellitaire sur la tumeur dans le cadre d'un syndrome *hereditary non-polyposis colorectal cancer* (HNPCC) [5]. Un carcinome de la thyroïde peut être lié à un syndrome DICER1 même si la pathologie la plus fréquente dans ce contexte est le pleuropneumoblastome [6]. Les carcinomes rénaux s'inscrivent également parfois dans un contexte de syndrome de prédisposition (exemple : la sclérose tubéreuse, le syndrome de von Hippel-Indau prédisposant à des carcinomes à cellules claires à un jeune âge, les carcinomes papillaires rénaux héréditaires, le syndrome de Birt-Hogg-Dubb) [7]. Dans cet article, les auteurs présenteront les carcinomes les plus fréquemment rencontrés chez les AJA en dehors des carcinomes thyroïdiens [8] et des autres tumeurs neuro-endocrines [9]. L'objectif est de faire une mise au point sur les spécificités de leur prise en charge diagnostique et thérapeutique lorsqu'ils surviennent à l'adolescence et leurs facteurs de risque, en particulier génétiques.

Carcinome indifférencié du nasopharynx

Les carcinomes du nasopharynx (NPC) sont des tumeurs rares, représentant moins de 1 % des cancers de l'AJA [2]. Environ 1/3 des tumeurs malignes du cavum à cet âge sont des NPC, les autres étant les rhabdomyosarcomes et les lymphomes malins non hodgkiniens. L'incidence des NPC est très variable en fonction des zones géographiques. En Europe, l'incidence est faible (1/100 000), tandis qu'en Afrique du Nord et dans le Sud-Est asiatique (en particulier dans le sud de la Chine), elle est beaucoup plus élevée (>20/100 000) [10]. Cette prédominance dans certaines régions endémiques suggère une association génétique, une cause virale associée ou le rôle de certains comportements alimentaires. Dans les pays de plus haute incidence, la distribution des âges de survenue est bimodale avec un pic principal vers 40-60 ans et un second pic à l'adolescence, de sorte que 1 à 20 % des NPC survient avant l'âge de 20 ans. Alors que les carcinomes du nasopharynx de l'adulte sont pour la plupart bien différenciés (type I : carcinome épidermoïde kératinisant, ou type II : carcinome épidermoïde non kératinisant selon la classification OMS), les carcinomes du nasopharynx de l'enfant sont le plus souvent indifférenciés (type III : carcinome épidermoïde basaloïde, appelé aussi *undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal tract* [UCNT]). Dans sa forme typique, l'UCNT apparaît histologiquement constitué d'une prolifération de cellules tumorales, à limites peu visibles, à noyaux vésiculaires comportant en leur centre un volumineux nucléole. Il peut

être observé des îlots de différenciation épidermoïde et très souvent une infiltration du stroma par des éléments lymphoplasmocytaires parfois très abondante d'où le nom de « lympho-épithéliome » anciennement donné à ces UCNT [11]. L'UCNT est fortement associé au virus d'Epstein-Barr (EBV) dont l'ADN est retrouvé dans quasiment toutes les cellules tumorales et il est très probable que l'EBV participe à l'oncogenèse et à l'entretien du phénotype malin [10].

L'UCNT se développant au sein de structures profondes au niveau de la base du crâne, le diagnostic est retardé, avec des signes cliniques qui n'apparaissent qu'au moment de l'envahissement des structures de voisinage. Les signes cliniques révélateurs sont le plus souvent la découverte d'adénopathies cervicales de grande taille (30 %) spinales ou jugulo-carotidiennes hautes, mais également d'autres signes aspécifiques tels que céphalées, épistaxis, obstruction nasale, trismus, hypoacousie, anosmie, voire paralysie d'un nerf crânien (trouble de déglutition, dysphonie, diplopie). Chez le sujet jeune, la maladie est souvent diagnostiquée à un stade localement plus avancé, avec une majorité de tumeur de stade III (atteinte ganglionnaire) (*tableau 1*).

Le diagnostic peut être suspecté sur le produit de cytoponction ganglionnaire. En cas d'adénopathie cervicale, une exploration scannographique cervicale et du cavum doit être systématiquement pratiquée. Le diagnostic est confirmé par l'étude anatomopathologique d'une biopsie issue d'un fragment tumoral prélevé par fibroscopie ORL. L'adénectomie cervicale ne doit être pratiquée qu'en l'absence d'anomalie au scanner du cavum et à la fibroscopie ORL. L'analyse retrouve en immuno-histo-chimie une positivité pour les cytokératines AE1/AE3 et doit rechercher en hybridation in situ une positivité du génome de l'EBV par la sonde EBER.

Le bilan d'extension loco-régional comprend un examen ORL par fibroscopie, une imagerie loco-régionale par IRM allant du crâne jusqu'aux creux sus-claviculaires. Le bilan d'extension à distance doit comprendre une TDM thoracique, une échographie hépatique. La place du TEP-TDM au 18-FDG n'est pas clairement définie. Cheuk et al. se sont intéressés à l'apport du TEP-scanner dans le carcinome indifférencié du nasopharynx de l'enfant : il met en évidence que le TEP-scanner sous-estime les extensions locales et les adénopathies régionales au diagnostic, mais permet la détection de métastases occultes. Cependant, le TEP-scanner est sensible et spécifique lors du suivi. Il permet de statuer sur la réponse au traitement 3 à 6 mois plus précocement que l'IRM et met également en évidence qu'il n'y a, ni faux positifs, ni faux négatifs du TEP-scanner lors du suivi [12]. En présence de signes cliniques, il convient aussi de réaliser un bilan médullaire ainsi qu'une analyse du LCR. Une PCR EBV dans le sang et une sérologie EBV complète avec recherche spécifique d'IgA anti-VCA sont demandées.

La radiothérapie externe est la pierre angulaire de l'arsenal thérapeutique dans le cancer du cavum de l'enfant ou de

TABLEAU I

Classification TNM et regroupement en stade des cancers du nasopharynx

T0	Pas de tumeur décelable		
T1S	Carcinome in situ		
T1	Tumeur limitée au nasopharynx ou étendue aux tissus de l'oropharynx et/ou à la fosse nasale		
T2	Tumeur avec extension parapharyngée à travers le fascia basilo-pharyngé		
T3	Invasion tumorale des structures osseuses de la base du crâne et/ou des sinus maxillaires		
T4	Tumeur avec extension intracrânienne et/ou atteinte des nerfs crâniens, de l'hypopharynx, de l'orbite ou avec extension à la fosse sous-temporale/espace masticateur		
N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique		
N1	Atteinte unilatérale d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques cervicaux, et/ou atteinte unilatérale ou bilatérale de ganglions lymphatiques rétropharyngiens, ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, au-dessus du creux sus-claviculaire		
N2	Atteinte bilatérale d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques cervicaux, et/ou atteinte unilatérale ou bilatérale de ganglions lymphatiques ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, au-dessus du creux sus-claviculaire		
N3	Adénopathie(s) métastatique(s)		
	N3a : > 6 cm		
	N3b : au niveau du creux sus-claviculaire		
M0	Pas de métastase à distance		
M1	Présence de métastase(s) à distance		
TNM			
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T1	N1	M0
	T2	N0, N1	M0
Stade III	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stade IV a	T4	N0, N1, N2	M0
Stade IV b	Tout T	N3	M0
Stade IV c	Tout T	Tout N	M1

l'adulte. Chez l'adulte, une radiothérapie à la dose de 65 à 75 Gy pendant 6 à 7 semaines (associée selon le stade à une chimiothérapie concomitante ou en avant-première à base de cisplatine) permet d'obtenir une survie globale entre 50 et 60 % dans les formes localement avancées [13]. Le volume cible *gross tumor volume* (GTV) est le volume tumoral macroscopique objectivé à l'examen clinique et à l'imagerie. L'IRM, qui peut être fusionnée au scanner de centrage est la technique qui offre le meilleur contraste tissulaire. Elle permet d'évaluer l'extension initiale notamment au niveau de la base du crâne (figure 1). Le *clinical tumor volume* (CTV) est le volume cible anatomo-clinique comprenant le GTV et l'extension tumorale microscopique. Les aires ganglionnaires cervicales bilatérales sont

systématiquement incluses pour les UCNT. Le volume cible prévisionnel (PTV) est le CTV auquel on ajoute une marge restreinte prenant en compte la mobilité des organes (faible car situé à la base du crâne) et les incertitudes de repositionnement (minimisées grâce au masque thermoformé personnalisé). L'amélioration balistique a permis de nettement diminuer la toxicité de la radiothérapie en particulier au niveau dentaire et salivaire. Elle reste cependant fréquente, en aigu comme sur le long terme, surtout en pédiatrie car le traitement est administré sur un organisme encore en croissance chez un patient ayant une survie prolongée [14]. Ces séquelles peuvent être des problèmes dentaires, sensorielles (xérostomie, surdité qui est fonction de la dose de radiothérapie et de l'utilisation du

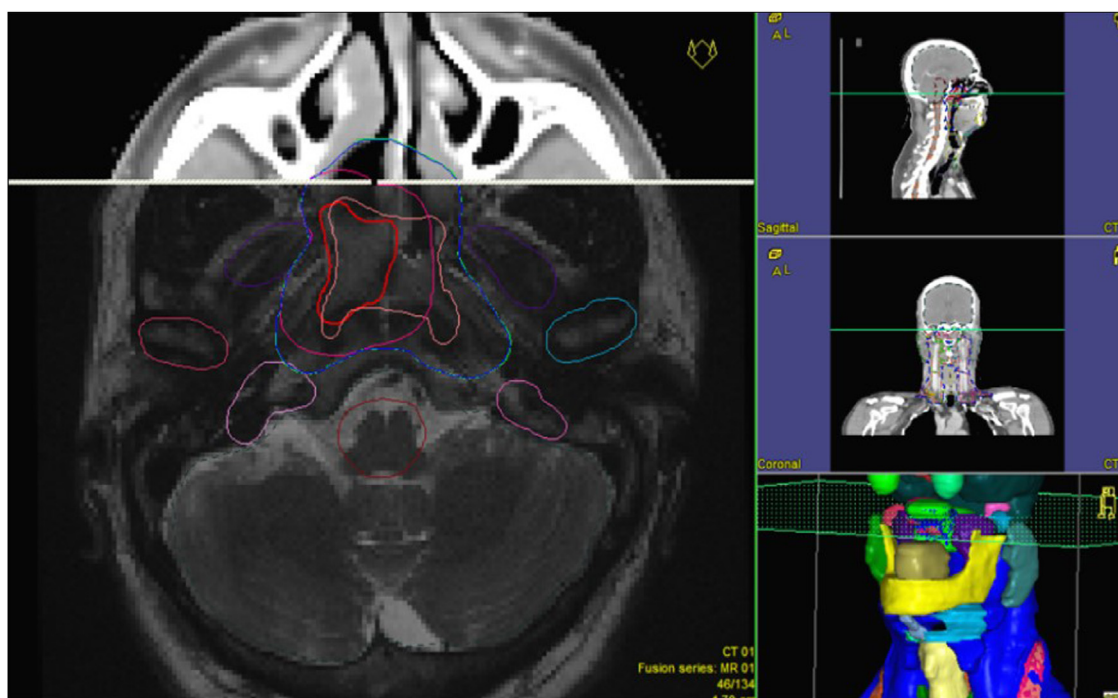


FIGURE 1

Exemple de fusion d'une IRM avec le scanner de centrage pour optimiser la délinéation des volumes cibles pour un patient de 16 ans présentant un UCNT

cisplatine), endocriniennes (hypothyroïdie périphérique, fonction de la dose de radiothérapie cervicale) et hypopituitarisme (GH et FSH-LH), et sur le long terme un risque de cancers secondaires. L'irradiation des cancers du cavum bénéficie aujourd'hui des nouvelles technologies (modulation d'intensité, imagerie embarquée, protonthérapie) car sa réalisation doit faire l'objet d'une optimisation maximale en raison de la proximité immédiate de nombreux organes nobles et des doses importantes nécessaires. La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) est une radiothérapie conformationnelle 3D, dans laquelle la fluence des faisceaux est modulée au cours de la séance de traitement (quantité de photons par unité de surface). Cette technique nécessite de travailler avec un collimateur multilame piloté par une station de travail et un logiciel de planification inverse. La planification inverse consiste, dans un premier temps, à définir les doses à délivrer aux volumes cibles et les contraintes à respecter aux organes à risque, pour ensuite optimiser la balistique et l'intensité des faisceaux en fonction de ces contraintes. Cette technique d'irradiation permet une meilleure épargne des glandes salivaires et des articulations temporo-mandibulaires limitant le risque de trismus séquellaire et l'hyposalie avec un retour d'une salivation normale 2 ans après le traitement [15] (figure 2). Concernant les contraintes de doses, certaines sont identiques à celles des adultes (chiasma, nerf optique, tronc cérébral,

moelle épinière) et d'autres doivent être renforcées comme l'hypophyse, la rétine, les oreilles internes, la thyroïde et les lobes temporaux tout en portant attention au fait d'irradier la colonne vertébrale de manière homogène afin de ne pas induire de déformations squelettiques pouvant se révéler lors de la croissance.

Le pronostic de ces formes à expression juvénile est meilleur avec une survie globale à 5 ans de plus de 80 % [16]. L'établissement de protocoles de désescalade de doses d'irradiation, en associant une chimiothérapie première, concomitante ou post-radiothérapie, semble donc essentiel de façon à tenter de diminuer les séquelles [17-19]. Des études mettent en évidence que dans un groupe bien défini de patients ayant une bonne réponse à la chimiothérapie première, une réduction de la dose de radiothérapie est possible sans risque tumoral dans le but de réduire les toxicités à long terme. Une réduction de dose de radiothérapie même mineure de quelques grays peut réduire les complications à long terme comme la xérostomie, la baisse d'acuité auditive et les déficits endocriniens. L'équipe italienne de Casanova et al. a montré que l'utilisation de doses de radiothérapie moins importantes (≤ 65 Gy) que chez l'adulte, dans le traitement du cancer du cavum de l'enfant n'impactait pas le taux de rechutes locales ou loco-régionales. Un total de 15 patients sur les 31 analysés a bénéficié d'une réduction de dose de la radiothérapie après une bonne réponse

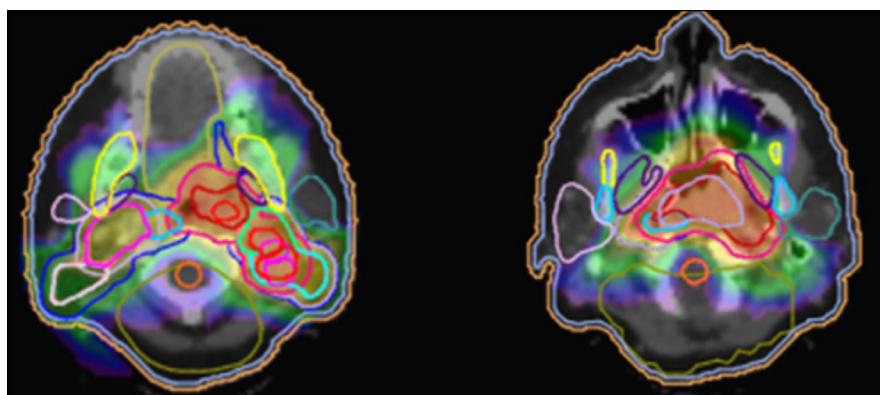


FIGURE 2

Exemple de dosimétrie réalisée en RCMi pour une patiente de 16 ans atteinte d'un UCNT de stade IVA (la zone en rouge représente la zone recevant 66 Gy, en vert celle recevant 54 Gy et en bleu les zones recevant 40 Gy)

à la chimiothérapie d'induction sans affecter la survie globale (80,9 % à 5 ans) et la survie sans progression (79,3 % à 5 ans) [19]. L'équipe allemande de Buehrlen et al. rapporte de très bons résultats en termes de survie globale et de survie sans progression (97 % et 92 % respectivement à 30 mois) sur une série de 44 patients ayant bénéficié d'une réduction de dose. Tous les patients recevaient 45 Gy au niveau du cavum et des aires ganglionnaires cervicales, avec un surdosage de 14,4 Gy au niveau tumoral, mais qui avait été réduit à 9 Gy chez 5 patients en réponse complète après chimiothérapie première. Aucun de ces patients n'a présenté de rechute [18].

Si les exceptionnelles tumeurs localisées (stades T1 et T2 N0 M0) sont traitées par radiothérapie seule, les tumeurs plus étendues sont traitées par une association de radio-chimiothérapie. Les modalités de cette association sont encore débattues. Chez l'adulte, deux méta-analyses ont montré l'intérêt de l'adjonction de la chimiothérapie à la radiothérapie sur la survie sans événement et la survie globale, avec une meilleure efficacité lorsqu'elle est utilisée de façon concomitante à la radiothérapie [13]. Chez l'enfant, la chimiothérapie première (basée principalement sur une association 5-FU-cisplatine) semble un traitement de choix, permettant une réduction du volume tumoral avant irradiation (et souvent la disparition du trismus présent au diagnostic), l'amélioration du contrôle local et la prévention des métastases, suivie d'une radiothérapie locale associée ou non à une chimiothérapie concomitante et/ou post-radiothérapie [17,19,20]. Avec de tels protocoles, le pronostic des UCNT localement avancés (T3, T4 et N+) s'est considérablement amélioré avec des survies globales à 5 ans variables de 75 à 90 % selon les études.

Le protocole allemand mené par le GPOH (Société d'oncologie hématologie pédiatrique allemande) associant chimiothérapie première, radiothérapie avec chimiothérapie concomitante suivie d'un traitement par interféron β pendant 6 mois en entretien

a montré d'excellents résultats en termes de survie à 5 ans sans événement (92 %) et globale (97 %) [18,20]. Aucune étude comparative randomisée chez l'enfant n'a permis de démontrer l'intérêt traitement d'entretien par immunothérapie (interféron β), qui sur le plan théorique a pour objectif d'améliorer le contrôle tumoral par des effets antitumoraux directs (cytotoxiques et antiprolifératifs) mais aussi et surtout indirects par la stimulation de l'immunité (dirigée contre les cellules NPC infectées par l'EBV).

Au total, grâce à l'utilisation de protocoles couplant chimiothérapie première par 5-FU-cisplatine et radiothérapie à doses adaptées, la survie globale des adolescents traités pour un UCNT est devenue supérieure à 90 % à 5 ans. Mais son pronostic reste sombre dans les rares cas de métastases hématogènes.

Carcinomes des glandes salivaires

Les carcinomes des glandes salivaires de l'adolescent sont des tumeurs rares, avec une incidence inférieure à 1 par million [21-24], se développant aux dépens des glandes salivaires principales (parotide, sous-mandibulaire et sublinguale) ou accessoires. La glande parotide est le site le plus fréquent des tumeurs des glandes salivaires principales (86 %) [23-25]. Les types histologiques les plus fréquents sont le carcinome mucoépidermoïde (46 %), le carcinome à cellules acineuses (32 %) et le carcinome adénoïde kystique (11 %). De façon à mieux comprendre l'évolution de ces tumeurs et formuler des recommandations de prise en charge, le Groupe français des tumeurs rares de la Société française des cancers de l'enfant (SFCE) a réalisé une large analyse rétrospective des enfants et adolescents traités pour un carcinome des glandes salivaires en Île de France de 1992 à 2012. L'âge médian était de 16 ans (limites : 8,8-16,1). Le mode de révélation est principalement celui de la mise en évidence d'une masse dans la loge parotidienne

conduisant à la réalisation d'une échographie cervicale puis d'une IRM.

Évoquer une pathologie maligne devant une masse située dans une des glandes salivaires d'un AJA est indispensable pour permettre une prise en charge adaptée. L'examen clinique recherchera des signes en faveur de la malignité (trismus, douleurs, envahissement cutané, paralysie faciale). Il sera complété par des examens d'imagerie permettant de préciser les mensurations de la tumeur, son point d'origine et son extension loco-régionale. L'IRM est l'examen de référence [26]. La cytoponction est utile en préopératoire à la recherche d'arguments cytologiques en faveur de la malignité. Elle permet principalement d'éliminer les autres diagnostics différentiels. Elle doit être effectuée par un pathologiste ayant une expertise en tumeurs des glandes salivaires et en pédiatrie de façon améliorer la sensibilité de cet examen : dans l'étude récente de la SFCE, la sensibilité de la cytoponction faite en centres non experts n'était que de 20 %. Une biopsie chirurgicale peut être réalisée si la cytoponction n'est pas contributive, et qu'une chirurgie d'exérèse complète non mutilante semble impossible [27]. Enfin, l'examen extemporané permet en peropératoire de guider le geste chirurgical en affirmant la malignité et en analysant les marges d'exérèse, mais sa spécificité sur le plan diagnostic reste modeste car l'examen extemporané n'a permis d'établir le diagnostic que dans 52 % des cas dans l'étude de la SFCE [25].

Les recommandations du groupe FRACTURE concernant le traitement sont les suivantes : la chirurgie est le traitement de référence avec une exérèse tumorale qui doit être complète d'emblée emportant la glande concernée en totalité ou en partie, élargie si nécessaire aux tissus avoisinants (notamment pour les glandes salivaires accessoires) [23,27]. En cas de tumeur parotidienne, les modalités de la chirurgie sont guidées par la clinique et son extension à l'imagerie. En l'absence de paralysie faciale préopératoire, et sans atteinte macroscopique du nerf, une parotidectomie exofaciale avec préservation du nerf facial est le traitement de référence pour les formes superficielles. En cas d'atteinte profonde, une parotidectomie endofaciale est indiquée avec tentative de conservation du nerf facial. Néanmoins, s'il existe un déficit facial préopératoire, une exérèse complète avec sacrifice du nerf facial est préconisée, suivie d'une reconstruction si possible [28]. En cas d'envahissement macroscopique du nerf, la préservation du nerf facial suivie d'une radiothérapie ou la section du nerf facial sont deux options thérapeutiques chirurgicales possibles [27]. Dans les cas de tumeur étendue, une chirurgie mutilante peut être envisagée (nerf VIII, V ou XII, fosse infra-temporale, mandibule, base du crâne), associée à des gestes de reconstruction dans le même temps. Si l'exérèse initiale n'est pas macroscopiquement complète, une reprise chirurgicale précoce doit être effectuée. En cas d'exérèse microscopiquement incomplète, la reprise chirurgicale doit être discutée en tenant compte du grade

histologique, du risque de séquelle liée à cette seconde chirurgie et de la possibilité de proposer une exérèse uniquement en cas de récurrence tout en prenant en considération le risque d'une chirurgie secondaire en cas de récurrence dans le précédent champ opératoire. Les extensions ganglionnaires étant rares en pédiatrie (< 5 %), le curage ganglionnaire homolatéral prophylactique n'est pas systématiquement recommandé [25]. Il doit néanmoins être systématique en cas de mise en évidence d'adénopathies, sur la clinique ou sur les examens d'imagerie. En l'absence d'adénopathies visualisées, il peut parfois être discuté en pédiatrie secondairement pour les tumeurs de haut grade, avec facteurs histologiques défavorables ou les tumeurs étendues. Notons qu'en pédiatrie, aucune étude prospective ou rétrospective n'a validé la valeur pronostique de ces facteurs histologiques (envahissements vasculaires, embolies lymphatiques). Ce curage est optionnel et probablement peu utile pour les tumeurs de bas grade [23]. D'autre part, dans les rares formes métastatiques, la chirurgie des métastases doit être discutée dans une optique curatrice [27].

Il n'existe pas de consensus concernant les indications de radiothérapie adjuvante chez l'adolescent. Souvent extrapolées des cohortes d'adultes, elles doivent néanmoins probablement être plus réduites en milieu pédiatrique [25]. Elle est indiquée, si une reprise chirurgicale n'est pas possible, si les marges de résection ne sont pas saines et ce uniquement pour les tumeurs de haut grade de malignité, ou présentant des facteurs de mauvais pronostics histologiques : embolies périvasculaires, périnerveux, envahissement ganglionnaire, exérèse incomplète. En adjuvant, la dose d'irradiation varie de 50 à 66 Gy selon les études avec un risque de séquelles trophiques au long terme et peut parfois mais rarement être augmentée en cas de récurrence sans possibilité chirurgicale [29]. Ici encore, la RCMI permet d'améliorer la tolérance du traitement. Il n'y a pas d'indication d'irradiation complémentaire pour un carcinome de bas ou de grade intermédiaire avec marges saines sans atteinte ganglionnaire [29].

Le rôle de la chimiothérapie n'est pas clairement défini. Les tumeurs étendues pourraient en bénéficier en néo-adjuvant, ainsi que les tumeurs inopérables d'emblée [25]. Les carcinomes des glandes salivaires de l'enfant et l'adolescent sont des tumeurs de bon pronostic, avec des taux de survie à 5 ans variant de 81,6 % à 98,0 % selon les études autorisant à mettre en place des protocoles de traitements conservateurs en limitant les indications de radiothérapie aux cas les plus agressifs sous couvert d'une surveillance stricte ou récidivante [25].

Carcinome colorectal

Les cancers colorectaux (CCR) sont des tumeurs exceptionnelles chez l'enfant et de l'adolescent survenant à un âge médian de 15 ans (9-18 ans) avec une incidence de 1 cas par million d'habitants de moins de 20 ans et sont fortement reliés aux terrains génétiques favorisant. En comparaison, cette incidence

est de 38,4 pour 100 000 hommes et 23,7 pour 100 000 femmes (selon les données de l'INCa 2012) [30,31]. Cette incidence serait en augmentation chez l'adulte jeune. D'après les données du registre épidémiologique nord-américain SEER, l'incidence du CCR chez les patients âgés de 20 à 29 ans augmenterait entre 1992 et 2005 avec un pourcentage de variation annuelle de 5,2 % chez les hommes et de 5,6 % chez les femmes, en particulier pour les localisations rectales et coliques distales, tandis que sur la même période, l'incidence aurait diminué chez l'homme après l'âge de 50 ans de 1,8 % par an [32]. Ceci pourrait être lié aux modifications des habitudes de vie, en particulier à l'augmentation de la consommation de viande rouge et à l'augmentation de la prévalence de l'obésité chez les jeunes [32].

Les CCR sont principalement sporadiques mais 10 à 30 % sont en lien avec un syndrome de prédisposition justifiant une consultation d'oncogénétique systématique. Les principaux sont :

- la polypose adénomateuse familiale par mutation autosomique dominante du gène *APC*, avec un risque de CCR augmentant avec l'âge chez un patient porteur de la mutation d'*APC* et d'environ 7 % avant l'âge de 20 ans (>7 %) et quasi nul avant l'âge de 10 ans [33] ;
- les polyposes hamartomateuses qui restent néanmoins une cause exceptionnelle de CCR chez l'enfant tout comme le syndrome de Lynch ;
- le *constitutional mismatch repair deficiency* (CMMRD) dû à 2 mutations constitutionnelles sur chacun des 2 allèles d'un des 4 gènes du système de réparation des mésappariements de l'ADN, et prédisposant aux tumeurs cérébrales, aux hémopathies malignes et aux cancers du spectre de Lynch [34].

La mise en évidence d'une telle prédisposition est importante car pouvant modifier la prise en charge du patient et celle de ses apparentés.

Les symptômes de CCR en pédiatrie sont peu spécifiques à type de douleurs abdominales, troubles du transit, rectorragies, anémie ou anorexie [35]. De ce fait, et en raison de la rareté de cette tumeur, sauf dans le cadre de syndrome connu où un suivi organisé permet des diagnostics plus précoces, le délai entre le début des symptômes et le diagnostic est généralement tardif chez les adolescents, en moyenne de 6 mois, mais pouvant aller jusqu'à 2 ans. Le diagnostic est le plus souvent fait à un stade avancé (localement avancé (T3, T4) > 85 % – métastatique 37 % contre 18 %), avec dans la majorité des cas des histologies agressives, mucineuses et peu différenciées, par opposition aux séries d'adultes plus âgés [30]. Une instabilité microsatellitaire est également plus fréquemment retrouvée [36].

En l'absence d'étude spécifique du fait de la rareté de cette pathologie en pédiatrie, les recommandations de prise en charge des AJA atteints de CCR ne diffèrent pas de celles publiées chez l'adulte. Une prise en charge pluridisciplinaire est indispensable dans des centres de référence associant

pédiatres et oncologues médicaux et chirurgiens experts du CCR offrant des possibilités d'essais cliniques et de thérapies ciblées pour les formes avancées [37]. Le traitement repose avant tout sur la chirurgie colique avec colectomie segmentaire ou totale permettant une résection complète de la tumeur associée à un curage ganglionnaire permettant une classification correcte du stade de la tumeur conditionnant la nécessité d'une chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU et oxaliplatine ou irinotecan [37]. La recherche de mutation somatique dans les gènes *KRAS*, *NRAS* et *BRAF* est aujourd'hui indispensable pour définir la stratégie chimiothérapeutique adjuvante optimale en particulier dans les formes métastatiques. Dans ces dernières, la résection des métastases hépatiques et pulmonaires est indiquée quand elle est possible dans un objectif curatif. La radiothérapie est essentiellement indiquée dans les cancers du bas et du moyen rectum localisés en préopératoire en concomitance avec une chimiothérapie à base de 5-FU, de façon identique à l'adulte, pour les tumeurs localement avancées (T3, T4) ou avec un envahissement ganglionnaire. Le standard est une radiothérapie à la dose de 45 Gy couvrant l'ensemble du mésorectum et incluant les régions péri-rectale, pré-sacrée, iliaque interne selon une technique à 3 ou 4 faisceaux. Elle permet de diminuer la fréquence des récidives locales, y compris en cas d'exérèse optimale du mésorectum.

Le pronostic des AJA semble plus mauvais que celui des adultes plus âgés (survie globale à 10 ans chez les moins de 20 ans : 31 % vs 54 % après 20 ans en rapport avec la plus grande fréquence des stades avancés au diagnostic et des histologies plus agressives) [30,37]. Les comparaisons de survie à stade identique diffèrent dans la littérature et de plus amples données sont nécessaires avant de conclure que l'âge est un facteur prédictif.

Carcinomes de l'ovaire

Les tumeurs malignes de l'ovaire chez les AJA représentent environ 5 % des tumeurs de l'ovaire dans cette tranche d'âge et moins de 20 % sont de nature épithéliale [38]. La fréquence des tumeurs épithéliales augmente avec l'âge et représente jusqu'à 30 % des tumeurs de l'ovaire entre 15 et 17 ans et 60–80 % à l'âge adulte [39]. Les deux sous-types histologiques les plus fréquents de carcinomes survenant chez les AJA sont les tumeurs séreuses et mucineuses. Young et al. ont reporté dans leur registre de 2003 que les carcinomes séreux survenaient dans 57 % des cas de carcinomes diagnostiqués dans la tranche d'âge 15–19 ans et 55 % dans le groupe 20–24 ans. Les carcinomes mucineux représentaient 40 % des carcinomes chez les adolescentes et environ 36 % chez les jeunes adultes. Les autres types de carcinomes ovariens (carcinomes endométrioïdes, adénocarcinomes à cellules claires, carcinomes à petites cellules) étaient exceptionnels avant l'âge de 20 ans [40]. Il convient d'en distinguer les rares tumeurs à la limite de la malignité appelées *borderline* (soit mucineuses, soit séreuses).

TABLEAU II

Classification FIGO des cancers de l'ovaire

Stade I	a : tumeur limitée à un seul ovaire, capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire b : tumeur limitée aux 2 ovaires, capsules intactes, sans tumeur à la surface des ovaires c : tumeur limitée à un ou deux ovaires avec soit, rupture capsulaire, tumeur à la surface des ovaires, cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
Stade II	a : extension et/ou greffe utérine et/ou tubaire b : extension à d'autres organes pelviens c : extension pelvienne (2a/2b) avec cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
Stade III	a : métastases péritonéales microscopiques en dehors du petit bassin b : métastases péritonéales macroscopiques en dehors du petit bassin > 2 cm dans leur plus grande dimension c : métastases péritonéales extra pelviennes > 2 cm dans leur plus grande dimension et/ou atteinte ganglionnaire régionale
Stade IV	Métastase(s) à distance

Les symptômes révélateurs de ces tumeurs sont peu spécifiques ; 65 % des cancers de l'ovaire en pédiatrie sont révélés par une douleur abdominale chronique ou aiguë, qui si associée à des nausées et des vomissements doit faire craindre une complication à type de rupture tumorale, d'hémorragie ou de torsion d'annexe. Dans la moitié des cas, une masse pelvienne et/ou abdominale, mobile, plus ou moins latéralisée et indolore, est palpable. Les autres symptômes plus rares sont la distension abdominale (8 à 24 %), les signes compressifs digestifs à type de constipation ou de syndrome occlusif (7 à 40 %) ou les signes urinaires à type de colique néphrétique ou d'infection des voies urinaires (3 à 18 %). Enfin, la masse ovarienne peut être asymptomatique et découverte de façon fortuite lors d'une échographie pelvienne demandée pour une autre raison [41].

Les diagnostics différentiels à évoquer devant une masse latéro-utérine sont les autres tumeurs organiques de l'ovaire (tumeurs germinales, tumeurs des cordons sexuels), les kystes fonctionnels de l'ovaire, les kystes para-ovariens, une grossesse extra-utérine, les infections utéro-annexielles avec hydrosalpinx, pyosalpinx et/ou abcès tubo-ovarien et une appendicite compliquée [42].

Le bilan diagnostique doit être systématiquement entrepris avant tout geste chirurgical, y compris dans le cadre de l'urgence. L'observatoire des tumeurs malignes rares gynécologiques 2014 recommandent un dosage sérique des marqueurs tumoraux sanguins pour éliminer une TGM (alpha-fœtoprotéine, hCG et sous-unité β libre de l'hCG) doit être systématiquement réalisé en préopératoire ou à défaut en per ou postopératoire immédiat devant toute tumeur ovarienne de la femme jeune. En cas de négativité des marqueurs de TGM, les autres marqueurs tumoraux (œstradiol, inhibine B et hormone anti-müllérienne [AMH]) seront dosés pour éliminer une tumeur des cordons sexuels, ainsi que CA125, CA19.9 et calcémie dans le cadre des autres tumeurs épithéliales. À noter que le CA125 est

un marqueur peu spécifique, souvent modérément élevé même dans les lésions bénignes de l'ovaire, les maladies pelviennes inflammatoires, la grossesse, l'endométriose ou encore pendant les règles ou en cas d'atteinte péritonéale d'autre cause.

L'imagerie par échographie pelvienne (par voie sus-pubienne, et parfois complétée par voie trans-vaginale chez la jeune fille sexuellement active) avec étude de la vascularisation au doppler et IRM (avec et sans injection de gadolinium, permettant de préciser l'extension locale de la masse dans le pelvis, ainsi que son éventuelle extension péritonéale) est essentielle avant toute chirurgie [43]. Les tumeurs malignes sont des masses solides complexes avec des bords irréguliers, des septa épais et des papilles.

La prise en charge des tumeurs de l'ovaire chez les AJA doit garantir un traitement carcinologique et préserver la fertilité à chaque fois que possible. La plupart des tumeurs malignes séreuses ou mucineuses sont bien différenciées et localisées (stade I) (*tableau II*) [39,41]. Pour les tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire non à petites cellules et non à cellules claires, localisées, (stade IA ou IC1) (*tableau II*), le traitement sera conservateur avec annexectomie unilatérale sans hystérectomie. Après relecture histologique, discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire et discussion avec les patientes et leurs parents, une deuxième chirurgie de stadification complète de la maladie sera réalisée avec cytologie péritonéale, omentectomie, lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique et biopsies péritonéales multiples. Pour les tumeurs épithéliales borderline, la chirurgie sera conservatrice en cas de stade I ou de stade II-III sans implants invasifs (*tableau II*) [44]. Une chirurgie étendue non conservatrice (avec annexectomie bilatérale et hystérectomie) peut être parfois secondairement discutée dans les formes étendues du fait de l'agressivité potentielle de ces tumeurs. Le traitement adjuvant sera adapté au type histologique (adénocarcinome séreux, mucineux ou à cellules claires, carcinome à petites cellules, tumeur borderline), au degré de

différenciation et au stade d'extension de la maladie [45]. En cas d'inopérabilité initiale, les moyens thérapeutiques sont la chirurgie de cytoréduction tumorale maximale associé à la chimiothérapie à base de sels de platine [46].

Carcinome indifférencié de la ligne médiane

Décrit pour la première fois au début des années 1990, le « *NUT midline carcinoma* » (NMC) est un carcinome peu différencié ou indifférencié, caractérisé sur le plan génétique par un réarrangement du gène *NUT* (*Nuclear protein in Testis*) [47]. Survenant préférentiellement chez le sujet jeune (âge médian 16 ans [0,1-78,0]), il se développe le plus souvent à partir d'organes supra-diaphragmatiques, sur la ligne médiane, notamment au niveau de la région tête et cou et du thorax, mais quelques cas ont été rapportés sous le diaphragme (vessie, os iliaque, foie-pancréas). Il se présente souvent au stade métastatique d'emblée (39,6 %) et évolue rapidement vers le décès avec une médiane de survie autour de 6 mois [48].

Sur le plan histologique, il s'agit d'un carcinome indifférencié ou peu différencié, avec parfois des foyers bien limités, à l'emporte-pièce, de différenciation épidermoïde, mûre, avec kératine. Ce carcinome exprime en immuno-histochimie des marqueurs épithéliaux : pancytokératines à large spectre (KL1, AE1-AE3), cytokératines de haut poids moléculaire (CK903 (34bE12), CK 5/6) ou cytokératines des cellules basales (protéine p63 qui joue un rôle critique comme régulateur de croissance et de développement des épithéliums cutanés, du col utérin, du sein et du tractus génito-urinaire, en particulier au niveau prostatique). Il peut co-exprimer en immuno-histochimie (IHC) la vimentine (marqueur mésenchymateux) et le CD34 (marqueur vasculaire). Par contre, il n'a jamais été rapporté d'expression de marqueurs musculaires (desmine ou myogénine). Dans sa forme indifférenciée, il est à distinguer, notamment en cas de co-expression de la vimentine, des tumeurs desmoplastiques à petites cellules et des tumeurs rhabdoïdes. Une aide importante au diagnostic est la positivité en IHC (> 90 % des cellules tumorales) de la protéine *NUT*, physiologiquement exprimée que dans les noyaux des cellules germinales des tubes séminifères du testicule (spermatogonies et spermatides). Néanmoins, en cas de doute, le diagnostic peut être confirmé en biologie moléculaire par *fluorescent in situ hybridization* (FISH) ou *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR), car l'IHC a une sensibilité de 87 % et une valeur prédictive négative de 99 % (spécificité 100 %, valeur prédictive positive 100 %) [49].

Dans 2/3 des cas, le gène *NUT* est fusionné avec *BRD4*, mais d'autres réarrangements ont été mis en évidence, en particulier avec le gène *BRD3*, localisé sur le bras long du chromosome 9 par le biais d'une translocation *t(15;19)* [50]. Ces différents réarrangements peuvent être évoqués sur le caryotype tumoral et confirmés par FISH ou RT-PCR.

L'étendue initiale souvent importante de la tumeur et le pronostic très mauvais de ces tumeurs ont conduit à de multiples tentatives de chimiothérapie péri-opératoire associée à un traitement local par chirurgie étendue et radiothérapie. Cette tumeur est néanmoins peu chimiosensible. Une stratégie thérapeutique semblable à celle utilisée dans les sarcomes d'Ewing et autres tumeurs à petites cellules rondes avec une chimiothérapie de type VDC-IE (vincristine/doxorubicine/cyclophosphamide-ifosfamide/etoposide) et un traitement local par chirurgie large ± radiothérapie pourrait être utilisée en première ligne. Il n'existe pas de recommandation thérapeutique spécifique pour ce type de carcinome, aucun traitement n'ayant fait la preuve de son efficacité par un essai clinique [25]. Une étude récente sur ceux de la tête et du cou a montré l'importance pronostique d'une exérèse chirurgicale microscopiquement complète dans la stratégie thérapeutique [25]. Du fait des caractéristiques génétiques propres de cette tumeur, un espoir important est actuellement mis dans l'utilisation des inhibiteurs de bromodomaine BET ou d'autres thérapeutiques ciblées [51]. Les indications de la radiothérapie ne sont pas bien définies dans cette pathologie. Sur une cohorte américaine de 63 patients d'âge médian 16 ans, des données sur la radiothérapie étaient disponibles pour 18 parmi 26 en ayant reçu [48]. La dose médiane était de 52,2 Gy [30,0-66,6], sans aucune différence significative retrouvée en termes de survie entre ceux ayant reçu < 52,2 ou > 52,2 Gy. Les facteurs prédictifs de survie, en modèle de Cox, étaient de façon indépendante la qualité de l'exérèse et un traitement par radiothérapie (risque de décès majoré de 2,20 [1,18 ; 4,09] en cas de non-traitement par radiothérapie). Dans cette étude, l'adjonction d'une chimiothérapie (dont les caractéristiques variaient selon les patients) ne modifiait pas la survie. Une autre étude portant sur les carcinomes *NUT* de la tête et du cou n'a retrouvé que comme facteur prédictif de survie que la qualité de l'exérèse [25].

Carcinome mammaire

Même si le carcinome mammaire est très rare chez les AJA par rapport aux groupes plus âgés, le cancer du sein est la principale cause du cancer chez les jeunes femmes entre 20 et 29 ans. L'incidence du cancer du sein augmente régulièrement avec l'âge et, après une stabilisation, diminue au-delà de 80 ans. La littérature sur le cancer du sein chez les « jeunes femmes » est importante (> 2500 articles dans les 5 dernières années), mais avec de grandes variations dans les définitions du mot « jeune » : moins de 35 ans, moins de 40 ans, voire préménopause. Cependant, moins de 1 % des cancers du sein apparaissent chez les patients de moins de 30 ans et 2,7 % chez les patients de moins de 35 ans, avec une incidence estimée à moins de 0,1 cas pour 100 000 chez les femmes de moins de 20 ans, 1,4 pour les femmes entre 20-24 ans, 8,1 pour les femmes 25-29 ans et 24,8 pour les femmes de 30-34 ans (données INCa).

Les Afro-Américaines ou les jeunes femmes de 15-39 ans à la peau noire ont une incidence plus élevée [52].

On peut distinguer différents aspects spécifiques du cancer du sein de la femme jeune [53]. Parmi les facteurs de risque retrouvés, un antécédent personnel de cancer traité par radiothérapie thoracique est un facteur de risque bien établi [54]. Les prédispositions génétiques sont d'autres facteurs de risque de carcinome dans cette population [53]. Les porteurs de mutations BRCA1/BRCA2 ont un risque cumulé estimé à 15 à 18 % pour une femme de 25 ans [55]. Un dépistage est ainsi recommandé lorsqu'une de ces deux situations à risque est connue basé sur l'IRM réalisée par des personnes expertes en limitant le nombre de mammographies au strict nécessaire [56,57]. D'autres syndromes de prédisposition génétique sont parfois retrouvés tels que le syndrome de Li-Fraumeni (mutation germinale de p53 sur le chromosome 17) avec un risque de cancer du sein estimé à 50 % à 35 ans. Dans ce cas, la plupart du temps, des antécédents familiaux de cancer de l'enfance sont retrouvés (sarcomes, tumeurs cérébrales, leucémie et corticosurrénalome) [58]. Néanmoins, un cancer du sein avant l'âge de 30 ans doit faire penser au syndrome de Li-Fraumeni, même en l'absence d'antécédents familiaux, en cas d'absence de mutation BRCA. Une autre prédisposition génétique est le syndrome de Cowden, causée par la mutation de PTEN situé sur le chromosome 10, qui associe de multiples hamartomes, des cancers de la thyroïde et du sein à un jeune âge [59].

Chez les très jeunes femmes, le délai avant le diagnostic est souvent plus long que chez la femme plus âgée [60]. L'examen clinique d'une masse dans cette population peut être difficile en raison d'un tissu mammaire souvent dense ou nodulaire, compliqué par des changements menstruels cycliques. La suspicion clinique de malignité est faible car le diagnostic le plus fréquent est celui d'un fibroadénome. Chez les adolescentes, les deux histologies les plus fréquentes sont les carcinomes (54,7 %) et les sarcomes (45,3 %) [61]. La mammographie est moins sensible et spécifique dans cette population due principalement à la densité de la glande mammaire [53]. L'échographie est plus susceptible de montrer une anomalie et une cytologie est nécessaire pour toutes les lésions focales. L'IRM peut être utile, mais ne peut pas être recommandée comme un examen de routine, sauf en cas de facteurs de risque avérés.

L'anatomopathologie du carcinome de la femme jeune retrouve souvent des caractéristiques d'agressivité de mauvais pronostic : plus grande taille, grade Scarff Bloom Richardson (SBR) plus élevée, proportion plus élevée de phénotype triple négatif, expression d'œstrogène plus faible et incidence plus faible de luminal A (moins agressif) [53].

Les principes thérapeutiques sont similaires à ceux des femmes plus âgées en ce qui concerne le protocole de chimiothérapie et la radiothérapie. Toutefois, certaines questions spécifiques peuvent être soulevées. La chirurgie conservatrice du sein est

souhaitable chez les jeunes femmes, mais ne peut être réalisée que si elle serait également indiquée chez une femme plus âgée [62]. Le jeune âge est un facteur de récurrence locale, avec un HR de récurrence locale de 2,8 (IC à 95 % : 1,4 à 5,6) pour les moins de 35 ans par rapport à plus de 50 ans [63]. Dans une analyse de deux grands essais de mastectomie par rapport à la chirurgie conservatrice plus radiothérapie, les patients de moins de 35 avaient 9 fois plus grand risque de récurrence locale par rapport aux patients âgés de plus de 60 [64]. Aucune étude n'a néanmoins démontré un impact négatif sur la survie globale de la chirurgie conservatrice dans les très jeunes femmes, et une méta-analyse récente a confirmé l'absence d'amélioration de la survie globale chez les femmes < 40 ans subissant une mastectomie par rapport à la conservation du sein [65]. Les cliniciens et les patientes doivent être conscients du risque plus élevé de récurrence locale, même si cela ne fait pas obstacle à une approche conservatrice. Concernant la radiothérapie chez les AJA, un protocole normofractionné, améliorant le rendu esthétique sur le long terme, sera souvent favorisé. La radiothérapie partielle (c'est-à-dire centrée sur la zone de tumorectomie) en plein essor chez l'adulte plus âgé n'est pas recommandée ici. Un antécédent de radiothérapie pour un lymphome d'Hodgkin par exemple n'est pas une contre-indication absolue à un traitement conservateur [66].

Des recommandations pour les traitements adjuvants ont été publiées pour les femmes de moins de 40 ans, mais sans précision spécifique concernant les très jeunes adultes et les adolescentes [67]. Dans ces lignes directrices et depuis les années 2000, les femmes les plus jeunes sont considérées comme ayant un risque intermédiaire voire élevé de récurrence et une thérapie adjuvante devrait être envisagée, adaptée à l'étendue de la maladie et aux caractéristiques histopathologiques, après discussion d'une préservation de la fertilité. En cas de faible expression des récepteurs hormonaux (RH) et sans indication à une chimiothérapie adjuvante, le tamoxifène reste le standard dont la durée optimale reste à définir (2-3 ans ou 5 ans) ainsi que la place des agonistes de la GnRH [67]. En cas de RH fortement positif et après une chimiothérapie adjuvante, les patientes doivent être traitées par un agoniste de la GnRH en plus du tamoxifène (essai SOFT) [68]. Pour les patients à très haut risque, l'inhibiteur de l'aromatase combiné avec agoniste de la GnRH est une option (d'essai TEXT) [67].

Carcinome rénal

Il s'agit d'une pathologie rare en pédiatrie (3 à 4,5 % des cancers du rein) avec un âge médian suivant les études publiées entre 7 et 17 ans sans différence d'incidence entre les deux sexes, à la différence de chez l'adulte où l'homme est deux fois plus concerné que la femme [69,70]. Le risque augmente avec l'âge : sur une cohorte américaine de 3 658 patients de moins de 30 ans, 5 % avaient moins de 15 ans, 9 % avaient entre 15 et 21 ans et 86 % avaient entre 21 et 30 ans [71]. La cause n'est pas

toujours connue mais certains syndromes prédisposent à sa survenue et justifient un bilan et une surveillance spécifique des personnes atteintes de ces pathologies (cf. Section Introduction) [7]. À la différence de l'adulte, les symptômes sont fréquemment présents lors du diagnostic : douleur, hématurie et masse abdominale plus agressives, évoluant rapidement et de stade plus important au diagnostic, dont 30 % de métastatiques [7,70,71]. L'âge de révélation est une aide diagnostique importante car la tumeur de Wilms ou néphroblastome est rare chez l'enfant de plus de 10 ans, alors que le carcinome rénal est rare avant 10 ans [7]. Sur le plan histologique, le carcinome est plus souvent de type papillaire chez l'enfant et l'adolescent et à cellules claires chez l'adulte [71]. Une translocation impliquant les loci Xp11.2 (gène *TFE*, facteur de transcription) et 6p21 (gène *TFEB*, autre facteur de transcription) est fréquemment retrouvée en pédiatrie et de façon exceptionnelle chez l'adulte (0,2-4,2 %) et a permis de caractériser un nouveau type de carcinomes rénaux appelés « avec translocation » [7,62]. Sur le plan thérapeutique, la chirurgie a un rôle majeur du fait de la radio-et-chimio résistance. L'exérèse doit être complète permettant une meilleure survie à 5 ans (60 % contre 10 %) [72]. Une néphrectomie partielle peut être discutée en cas de petite tumeur (≤ 4 cm) et de faible grade (Robson 1 ou 2), et ceci peut être particulièrement intéressant pour les patients atteints de sclérose tubéreuse ou de Von Hippel Lindau [73]. De façon différente aux carcinomes chez l'adulte, la taille de la tumeur ne préjuge pas d'un éventuel envahissement ganglionnaire d'où la recommandation par certains d'une lymphadénectomie, qui peut suffire à obtenir la guérison en cas d'atteinte ganglionnaire sans traitement adjuvant (72,7 % à 5 ans) [74]. Un traitement adjuvant par thérapie ciblée (anti-angiogénique essentiellement) est discuté dans les formes avancées ou métastatiques [75,76].

Carcinome thymique

Les cancers du thymus sont rares chez l'enfant (< 4 % des tumeurs médiastinales contre 36 % chez l'adulte) et surviennent à un âge moyen de 13 ans (± 5 ans) (âge médian : 11 ans pour les thymomes et 14 ans pour les carcinomes) [77,78]. Parmi les tumeurs du thymus, moins de 10 % sont des carcinomes et sont de pronostic péjoratif [79]. Les données de la littérature sont modestes [78]. Les facteurs pronostiques majeurs sont le type histologique (différenciant les thymomes bénins de types A ou B1 et les carcinomes malins de type C, pouvant compliquer parfois un thymome ; les types B2 étant de malignité intermédiaire) et la qualité de la chirurgie (classification de Masaoka) basée sur l'envahissement microscopique et macroscopique de la capsule et des tissus adjacents [80]. Un syndrome paranéoplasique auto-immun a été retrouvé sur 20 % des enfants enregistrés dans la base européenne EXPERT des tumeurs rares, 85 % avaient une tumeur dont le diamètre était supérieur à 5 cm [78]. Une biopsie thymique permet

généralement d'obtenir le diagnostic et surtout d'éliminer les autres diagnostics beaucoup plus fréquents : lymphome Hodgkinien ou non, sarcome, tumeur germinale maligne principalement. Les carcinomes thymiques de type C sont une pathologie grave et doivent être traités de façon agressive en associant chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie. Dans la série européenne sur 20 patients, 4 ont eu une chirurgie première (1 résection complète), 15 ont eu une chimiothérapie première (avec un taux de réponse évalué sur 13 de 69 %) permettant une chirurgie secondairement pour 9 patients (4 résections complètes), et 12 ont eu une radiothérapie adjuvante (dose médiane 47,8 Gy [38-54 Gy]). La survie globale à 5 ans était de 21 %. Si une résection complète initiale est possible, un traitement adjuvant ne semble pas justifié [78]. En cas de tumeur non résécable d'emblée, une chimiothérapie première est indiquée. La radiothérapie est indiquée chez l'adulte pour les stades avancés avec des doses proches de 50 Gy. Peu de données existent dans la population spécifiquement pédiatrique et les recommandations adultes s'appliquent en tenant compte des limites de doses pédiatriques des organes sains avoisinant [81]. De nouvelles approches sont discutées devant l'expression de certains récepteurs et l'utilisation alors de thérapeutiques ciblées : inhibiteurs d'EGFR ou de mTOR [78].

Conclusion

Les carcinomes sont des tumeurs rares de l'enfant et de l'adolescent au spectre parfois différent de ceux de l'adulte. Si les carcinomes du nasopharynx, des glandes salivaires, urothéliaux, mammaires sont des tumeurs de bon pronostic, d'autres sont de pronostic plus réservé, comme les carcinomes digestifs, gynécologiques, thymiques ou les carcinomes NUT. Des syndromes de prédisposition sont parfois retrouvés, ce qui justifie une consultation d'oncogénétique. Du fait de leur rareté, il n'existe en général pas de référentiel thérapeutique. Il semble essentiel de proposer une relecture anatomopathologique systématique par un membre d'un réseau adulte labélisé dans ledit carcinome, ainsi qu'une discussion commune en réunion de concertation pluridisciplinaire avec au moins un oncologue médical et un oncologue pédiatre permettant d'adapter les décisions thérapeutiques aux référentiels adultes en prenant en compte le caractère pédiatrique (notamment en termes de risque de séquelles attendues secondaires aux traitements). Néanmoins, ces carcinomes survenant chez l'enfant et l'adolescent peuvent se comporter différemment de ceux connus chez l'adulte conduisant à discuter assez souvent d'un avis national (par un membre du groupe FRACTURE) ou européen (groupe EXPERT) dans les situations les plus complexes.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000–2004. *Eur J Cancer Prev* 2010;19(3):173–81.
- [2] Desandes E, Lacour B, Belot A, Molinie F, Delafosse P, Tretarre B, et al. Cancer incidence and survival in adolescents and young adults in France, 2000–2008. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30(4):291–306.
- [3] Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med* 2015;373(24):2336–46.
- [4] Musolino A, Bella MA, Bortesi B, Michiara M, Naldi N, Zanelli P, et al. BRCA mutations, molecular markers, and clinical variables in early-onset breast cancer: a population-based study. *Breast* 2007;16(3):280–92.
- [5] Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, Chapelle ADL, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):261–8.
- [6] Rutter MM, Jha P, Schultz KA, Sheil A, Harris AK, Bauer AJ, et al. DICER1 mutations and differentiated thyroid carcinoma: evidence of a direct association. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(1):1–5.
- [7] Young EE, Brown CT, Merguerian PA, Akhavan A. Pediatric and adolescent renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2016;34(1):42–9.
- [8] Berdelou A, Hartl D, Al Ghuzlan A, Mirghani H, Chougnat C, Baudin E, et al. [Medullary thyroid carcinoma in children]. *Bull Cancer* 2013;100(7–8):780–8.
- [9] Garnier S, Reguerre Y, Orbach D, Brugieres L, Kalfa N. [Pediatric pheochromocytoma and paraganglioma: an update]. *Bull Cancer* 2014;101(10):966–75.
- [10] Busson P, Keryer C, Ooka T, Corbex M. EBV-associated nasopharyngeal carcinomas: from epidemiology to virus-targeting strategies. *Trends Microbiol* 2004;12(8):356–60.
- [11] Spreafico F. Paediatrics: towards evidence-based management of paediatric RCC. *Nat Rev Urol* 2015;12(8):426–8.
- [12] Cheuk DK, Sabin ND, Hossain M, Wozniak A, Naik M, Rodriguez-Galindo C, et al. PET/CT for staging and follow-up of pediatric nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(7):1097–106.
- [13] Blanchard P, Lee A, Marguet S, Leclercq J, Ng WT, Ma J, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol* 2015;16(6):645–55.
- [14] Cheuk DK, Billups CA, Martin MG, Roland CR, Ribeiro RC, Krasin MJ, et al. Prognostic factors and long-term outcomes of childhood nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2010;117(1):197–206.
- [15] Zong J, Lin S, Lin J, Tang L, Chen B, Zhang M, et al. Impact of intensity-modulated radiotherapy on nasopharyngeal carcinoma: validation of the 7th edition AJCC staging system. *Oral Oncol* 2015;51(3):254–9.
- [16] Sultan I, Casanova M, Ferrari A, Rihani R, Rodriguez-Galindo C. Differential features of nasopharyngeal carcinoma in children and adults: a SEER study. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(2):279–84.
- [17] Orbach D, Brisse H, Helfre S, Klijanienko J, Bours D, Mosseri V, et al. Radiation and chemotherapy combination for nasopharyngeal carcinoma in children: radiotherapy dose adaptation after chemotherapy response to minimize late effects. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(4):849–53.
- [18] Buehrlen M, Zwaan CM, Granzen B, Lassay L, Deutz P, Vorwerk P, et al. Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults: preliminary results from the prospective, multicenter study NPC-2003-GPOH/DCOG. *Cancer* 2012;118(19):4892–900.
- [19] Casanova M, Bisogno G, Gandola L, Cecchetto G, Di Cataldo A, Basso E, et al. A prospective protocol for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: the Italian Rare Tumors in Pediatric Age (TREP) project. *Cancer* 2012;118(10):2718–25.
- [20] Mertens R, Granzen B, Lassay L, Bucsky P, Hundgen M, Stetter G, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. *Cancer* 2005;104(5):1083–9.
- [21] Yoshida EJ, Garcia J, Eisele DW, Chen AM. Salivary gland malignancies in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78(2):174–8.
- [22] Mamlouk MD, Rosbe KW, Glastonbury CM. Paediatric parotid neoplasms: a 10 year retrospective imaging and pathology review of these rare tumours. *Clin Radiol* 2015;70(3):270–7.
- [23] Guzzo M, Ferrari A, Marcon I, Collini P, Gandola L, Pizzi N, et al. Salivary gland neoplasms in children: the experience of the Istituto Nazionale Tumori of Milan. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(6):806–10.
- [24] Shapiro N, Bhattacharyya N. Clinical characteristics and survival for major salivary gland malignancies in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134(4):631–4.
- [25] Rebours C, Couloigner V, Galmiche L, Casiraghi O, Badoal C, Boudjemaa S, et al. Pediatric salivary gland carcinomas: diagnostic and therapeutic management. *Laryngoscope* 2016.
- [26] Yuan Y, Tang W, Tao X. Parotid gland lesions: separate and combined diagnostic value of conventional MRI, diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI. *Br J Radiol* 2016;89(1060):20150912. <http://www.refcor.org/>.
- [27] Chiaravalli S, Guzzo M, Bisogno G, De Pasquale MD, Migliorati R, De Leonardi F, et al. Salivary gland carcinomas in children and adolescents: the Italian TREP project experience. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(11):1961–8.
- [28] Thariat J, Vedrine PO, Temam S, Ali AM, Orbach D, Odin G, et al. The role of radiation therapy in pediatric mucoepidermoid carcinomas of the salivary glands. *J Pediatr* 2013;162(4):839–43.
- [29] Sultan I, Rodriguez-Galindo C, El-Taani H, Pastore G, Casanova M, Gallino G, et al. Distinct features of colorectal cancer in children and adolescents: a population-based study of 159 cases. *Cancer* 2010;116(3):758–65.
- [30] Ferrari A, Rognone A, Casanova M, Zaffignani E, Piva L, Collini P, et al. Colorectal carcinoma in children and adolescents: the experience of the Istituto Nazionale Tumori di Milan, Italy. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(3):588–93.
- [31] Siegel RL, Jemal A, Ward EM. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(6):1695–8.
- [32] Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008;57(5):704–13.
- [33] Lavoine N, Colas C, Muleris M, Bodo S, Duval A, Entz-Werle N, et al. Constitutional mismatch repair deficiency syndrome: clinical description in a French cohort. *J Med Genet* 2015;52(11):770–8.
- [34] Hill DA, Furman WL, Billups CA, Riedley SE, Cain AM, Rao BN, et al. Colorectal carcinoma in childhood and adolescence: a clinicopathologic review. *J Clin Oncol* 2007;25(36):5808–14.
- [35] Liang JT, Huang KC, Cheng AL, Jeng YM, Wu MS, Wang SM. Clinicopathological and molecular biological features of colorectal cancer in patients less than 40 years of age. *Br J Surg* 2003;90(2):205–14.
- [36] Poles GC, Clark DE, Mayo SW, Beierle EA, Goldfarb M, Gow KW, et al. Colorectal carcinoma in pediatric patients: a comparison with adult tumors, treatment and outcomes from the National Cancer Database. *J Pediatr Surg* 2016;51(7):1061–6.
- [37] Grapsa D, Kairi-Vassilatou E, Kleanthis C, Dastamani C, Fillipidou A, Kondi-Pafiti A. Epithelial ovarian tumors in adolescents: a retrospective pathologic study and a critical review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24(6):386–8.
- [38] Morowitz M, Huff D, von Allmen D. Epithelial ovarian tumors in children: a retrospective analysis. *J Pediatr Surg* 2003;38(3):331–5.
- [39] Young Jr JL, Cheng Wu X, Roffers SD, Howe HL, Correa C, Weinstein R. Ovarian cancer in children and young adults in the United States, 1992–1997. *Cancer* 2003;97(Suppl. 10):2694–700.
- [40]

- [41] Ray-Coquard I, Pujade-Lauraine E, Pautier P, Méeus P, Morice P, Treilleux I, et al. Tumeurs rares de l'ovaire : stratégies thérapeutiques et organisation de la prise en charge. In: EMC Gynécologie. Paris: Elsevier Masson SAS; 2011p. 1-9.
- [42] Templeman CL, Fallat ME. Benign ovarian masses. *Semin Pediatr Surg* 2005;14(2):93-9.
- [43] Ziereisen F, Guissard G, Damry N, Avni EF. Sonographic imaging of the paediatric female pelvis. *Eur Radiol* 2005;15(7):1296-309.
- [44] Morice P. Results of conservative management of epithelial malignant and borderline ovarian tumours. *Hum Reprod Update* 2003;9(2):185-92.
- [45] Prat J. Abridged republication of FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Cancer* 2015;121(19):3452-4.
- [46] Ray-Coquard I, Le Cesne A. A role for maintenance therapy in managing sarcoma. *Cancer Treat Rev* 2012;38(5):368-78.
- [47] Kees UR, Mulcahy MT, Willoughby ML. Intrathoracic carcinoma in an 11-year-old girl showing a translocation t(15;19). *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13(4):459-64.
- [48] Bauer DE, Mitchell CM, Strait KM, Lathan CS, Stelow EB, Luer SC, et al. Clinicopathologic features and long-term outcomes of NUT midline carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(20):5773-9.
- [49] Haack H, Johnson LA, Fry CJ, Crosby K, Polakiewicz RD, Stelow EB, et al. Diagnosis of NUT midline carcinoma using a NUT-specific monoclonal antibody. *Am J Surg Pathol* 2009;33(7):984-91.
- [50] French CA, Ramirez CL, Kolmakova J, Hickman TT, Cameron MJ, Thyne ME, et al. BRD-NUT oncoproteins: a family of closely related nuclear proteins that block epithelial differentiation and maintain the growth of carcinoma cells. *Oncogene* 2007;27(15):2237-42.
- [51] Sun H, McGuire ME, Zhang S, Brown RE. NUT midline carcinoma: morphoproteomic characterization with genomic and therapeutic correlates. *Ann Clin Lab Sci* 2015;45(6):692-701.
- [52] Liu P, Li X, Mittendorf EA, Li J, Du XL, He J, et al. Comparison of clinicopathologic features and survival in young American women aged 18-39 years in different ethnic groups with breast cancer. *Br J Cancer* 2013;109(5):1302-9.
- [53] Gewefel H, Salhia B. Breast cancer in adolescent and young adult women. *Clin Breast Cancer* 2014;14(6):390-5.
- [54] Demoor-Goldschmidt C, Supiot S, Mahe MA. [Breast cancer after radiotherapy: risk factors and suggestion for breast delineation as an organ at risk in the prepubertal girl]. *Cancer Radiother* 2012;16(2):140-51.
- [55] Nkondjock A, Ghadirian P. Epidemiology of breast cancer among BRCA mutation carriers: an overview. *Cancer Lett* 2004;205(1):1-8.
- [56] Demoor-Goldschmidt C, Fayeche C, Girard P, Plantaz D. [Secondary cancers: incidence, risk factors and recommendations]. *Bull Cancer* 2015;102(7-8):656-64.
- [57] Garcia C, Powell CB. A comprehensive approach to the identification and management of the BRCA patient. *Obstet Gynecol Surv* 2015;70(2):131-43.
- [58] Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer* 2016.
- [59] Gosein MA, Narinesingh D, Nixon CA, Goli SR, Maharaj P, Sinanan A. Multi-organ benign and malignant tumors: recognizing Cowden syndrome: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* 2016;9:388.
- [60] Ruddy KJ, Gelber S, Tamimi RM, Schapira L, Come SE, Meyer ME, et al. Breast cancer presentation and diagnostic delays in young women. *Cancer* 2014;120(1):20-5.
- [61] Gutierrez JC, Housri N, Koniari LG, Fischer AC, Sola JE. Malignant breast cancer in children: a review of 75 patients. *J Surg Res* 2008;147(2):182-8.
- [62] Malouf GG, Camparo P, Molinie V, Dedet G, Oudard S, Schleiermacher G, et al. Transcription factor E3 and transcription factor EB renal cell carcinomas: clinical features, biological behavior and prognostic factors. *J Urol* 2011;185(1):24-9.
- [63] de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, van de Velde CJ. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur J Cancer* 2006;42(3):351-6.
- [64] Gabriel CA, Domchek SM. Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* 2010;12(5):212.
- [65] Vila J, Gandini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in young (≤ 40 years) early breast cancer patients: a systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *Breast* 2015;24(3):175-81.
- [66] Terenziani M, Massimino M, Magazzu D, Gandola L, Capri G, Carcangiu ML, et al. Management of breast cancer after Hodgkin's lymphoma and paediatric cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(13):1667-74.
- [67] Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Bar-Meir E, Fallowfield L, Fenlon D, et al. Second international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY2). *Breast* 2016;26:87-99.
- [68] Francis PA, Regan MM, Fleming GF. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(17):1673.
- [69] Spreafico F, Collini P, Terenziani M, Marchiano A, Piva L. Renal cell carcinoma in children and adolescents. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10(12):1967-78.
- [70] Silberstein J, Grabowski J, Saltzstein SL, Kane CJ. Renal cell carcinoma in the pediatric population: results from the California Cancer Registry. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(2):237-41.
- [71] Akhavan A, Richards M, Shnorhavorian M, Goldin A, Gow K, Merguerian PA. Renal cell carcinoma in children, adolescents and young adults: a National Cancer Database study. *J Urol* 2015;193(4):1336-41.
- [72] Aronson DC, Medary I, Finlay JL, Herr HW, Exelby PR, La Quaglia MP. Renal cell carcinoma in childhood and adolescence: a retrospective survey for prognostic factors in 22 cases. *J Pediatr Surg* 1996;31(1):183-6.
- [73] Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, Bakhshi M, Cartwright LM, Bagi D, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. *J Urol* 2006;175(4):1456-60 [discussion 1460].
- [74] Indolfi P, Bisogno G, Cecchetto G, Spreafico F, De Salvo GL, Collini P, et al. Local lymph node involvement in pediatric renal cell carcinoma: a report from the Italian TREP project. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(4):475-8.
- [75] Roma A, Maruzzo M, Basso U, Brunello A, Zamarchi R, Bezzon E, et al. First-Line sunitinib in patients with renal cell carcinoma (RCC) in von Hippel-Lindau (VHL) disease: clinical outcome and patterns of radiological response. *Fam Cancer* 2015;14(2):309-16.
- [76] Albiges L, Kube U, Eymard JC, Schmidinger M, Bamias A, Kelkoul N, et al. Everolimus for patients with metastatic renal cell carcinoma refractory to anti-VEGF therapy: results of a pooled analysis of non-interventional studies. *Eur J Cancer* 2015;51(16):2368-74.
- [77] Takeda S, Miyoshi S, Akashi A, Ohta M, Minami M, Okumura M, et al. Clinical spectrum of primary mediastinal tumors: a comparison of adult and pediatric populations at a single Japanese institution. *J Surg Oncol* 2003;83(1):24-30.
- [78] Stachowicz-Stencel T, Orbach D, Brecht I, Schneider D, Bien E, Synakiewicz A, et al. Thymoma and thymic carcinoma in children and adolescents: a report from the European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors (EXPeRT). *Eur J Cancer* 2015;51(16):2444-52.
- [79] Allan BJ, Thorson CM, Davis JS, Van Haren RM, Parikh PP, Perez EA, et al. An analysis of 73 cases of pediatric malignant tumors of the thymus. *J Surg Res* 2013;184(1):397-403.
- [80] Dettmerbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P, Moran C. The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol* 2011;6(7 Suppl. 3):S1710-16.
- [81] Claude L, Laprie A. [Which dose constraints on which critical organs in paediatric radiation therapy?]. *Cancer Radiother* 2015;19(6-7):484-8.



Apport et défis des Big Data en cancérologie

Pierre Saintigny^{1,2}, Jean-Philippe Foy^{1,3}, Anthony Ferrari⁴, Philippe Cassier², Alain Viari^{4,5}, Alain Puisieux¹

Reçu le 17 août 2016

Accepté le 25 octobre 2016

Disponible sur internet le :
25 novembre 2016

1. Université Lyon, université Claude-Bernard Lyon 1, centre Léon-Bérard, centre de recherche en cancérologie de Lyon, CNRS 5286, Inserm 1052, 69008 Lyon, France
2. Centre Léon-Bérard, département de médecine et département de recherche translationnelle et de l'innovation, 28, rue Laennec, 28, rue Laennec, 69373 Lyon cedex 08, France
3. Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris 6, hôpital Pitié-Salpêtrière, service de chirurgie maxillo-faciale, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris cedex 13, France
4. Plateforme de bio-informatique-Gilles-Thomas, synergie Lyon Cancer, 69008 Lyon, France
5. INRIA Grenoble-Rhône-Alpes, 655, avenue de l'Europe, 38330 Montbonnot-Saint-Martin, France

Correspondance :

Pierre Saintigny, cancer research center of Lyon, CNRS 5286, Inserm U1052, 28, prom Léa-et-Napoléon-Bullukian, 69008 Lyon, France.
pierre.saintigny@lyon.unicancer.fr

Mots clés

Big Data
Cancérologie
Classification moléculaire
Hétérogénéité
Médecine de précision

Keywords

Big Data
Oncology
Molecular classification
Heterogeneity
Precision medicine

Résumé

Depuis le premier séquençage du génome humain en 2001, le développement de nouvelles technologies à haut débit, ainsi que la diminution considérable du coût du séquençage ont permis des avancées importantes en oncologie. La caractérisation moléculaire des cancers a notamment permis d'identifier des anomalies oncogéniques clés au cours du processus tumoral, permettant le développement de stratégies thérapeutiques personnalisées. Cependant, la quantité d'information considérable ainsi générée a créé de nouveaux défis à relever comme le stockage, le traitement ou encore l'exploitation de l'information. Dans cet article, nous décrivons l'apport et les défis représentés par les Big Data en cancérologie.

Summary

Contribution and challenges of Big Data in oncology

Since the first draft of the human genome sequence published in 2001, the cost of sequencing has dramatically decreased. The development of new technologies such as next generation sequencing led to a comprehensive characterization of a large number of tumors of various types as well as to significant advances in precision medicine. Despite the valuable information this technological revolution has allowed to produce, the vast amount of data generated resulted in the emergence of new challenges for the biomedical community, such as data storage, processing and mining. Here, we describe the contribution and challenges of Big Data in oncology.

Introduction

Chaque année, à travers le monde, 5,3 millions d'hommes et 4,7 millions de femmes développent une tumeur maligne et 6,2 millions de personnes décèdent d'un cancer. Ainsi, le cancer constitue l'un des enjeux humains, socioéconomiques, médicaux et scientifiques majeurs en ce début de XXI^e siècle. En France, les cancers représentent aujourd'hui la première cause de mortalité et les conséquences sociétales de ce fléau ont conduit à l'élaboration de trois Plans Cancer, dont les objectifs sont de garantir une prise en charge d'excellence pour les patients, de développer la recherche et les actions de prévention et promouvoir les applications des dernières avancées diagnostiques et thérapeutiques vers la clinique. Face à la fréquence, à la complexité et à l'hétérogénéité des pathologies tumorales, l'enjeu est le développement d'une médecine de précision permettant à la fois d'améliorer la survie globale tout en limitant la morbidité associée aux traitements. La définition des pathologies cancéreuses comme des « pathologies génétiques », c'est-à-dire qui se développent sur la base de l'accumulation progressive d'anomalies affectant l'ADN des cellules pré-tumorales et tumorales, a conduit, au cours des dix dernières années, au développement de grands programmes internationaux de caractérisation moléculaire des cancers, avec l'objectif de dresser un catalogue exhaustif des anomalies génétiques et épigénétiques impliquées dans les différents types de cancers. Cette ambition a fait entrer de plain-pied la biologie des cancers dans le domaine ubiquitaire des Big Data.

Généralités sur la biologie des cancers

Même si le cancer a été reconnu dès la fin du XIX^e siècle comme une maladie résultant d'un dérèglement du fonctionnement des chromosomes, l'identification, il y a une trentaine d'années, des premiers gènes impliqués dans la transformation maligne a permis d'élaborer une théorie unifiée concernant les mécanismes moléculaires mis en jeu dans la genèse et le développement d'une tumeur : la progression tumorale correspond à un processus dynamique qui tend à sélectionner un clone cellulaire présentant une ou plusieurs altérations génétiques favorisant sa survie et son expansion. Le développement d'une tumeur repose donc sur un processus complexe qui n'est pas lié à l'altération isolée d'un gène, mais à l'apparition progressive d'altérations moléculaires liées entre elles ou indépendantes touchant un grand nombre de gènes et protéines, conférant directement un avantage sélectif pour la cellule ou indirectement, par la dérégulation d'autres gènes et protéines. La compréhension de ce processus et la caractérisation d'une tumeur donnée nécessitent donc d'identifier les événements génétiques et épigénétiques altérés dans une tumeur donnée, de décrypter les réseaux de signalisation intra- et intercellulaires et de comprendre leur conséquence biologique tant au niveau cellulaire que tissulaire. En ce sens, le déchiffrement du génome

humain et les nouveaux outils technologiques d'analyse de l'ADN et de l'ARN tumoraux ont ouvert des perspectives majeures pour mieux caractériser les tumeurs et évaluer avec précision leur pronostic clinique. L'identification de gènes clefs, altérés de façon récurrente dans les cancers, a également permis au cours de ces dernières années tout à la fois de caractériser les tumeurs avec une meilleure précision, et donc d'améliorer la qualité du diagnostic et du pronostic, et de proposer de nouvelles cibles thérapeutiques, à l'origine des « thérapeutiques ciblées », avec l'ambition d'évoluer vers une médecine de précision.

Les Big Data en cancérologie

Parmi les 4 « V » définissant les Big Data et correspondant à la variété, la véracité, le volume et la vélocité, les deux plus importants sont sans aucun doute, le volume et la variété des données produites. Ces données sont apparues dans le domaine biomédical à la fin des années 1990 avec l'émergence des puces à ADN permettant l'analyse du produit de l'expression de l'ensemble des gènes (entre 25 000 et 50 000 dans le cas du génome humain) d'un échantillon biologique (par exemple un échantillon d'une tumeur de patient opéré) et la publication de la séquence complète du génome humain (près de 3 milliards de nucléotides) en 2001. Depuis, les progrès technologiques, considérables dans le domaine du séquençage de l'ADN et de l'ARN, ont conduit à la production d'une quantité de données importantes (de l'ordre de plusieurs dizaines de Péta octets). Citons à titre d'exemple les dépôts de données transcriptomiques Gene Expression Omnibus et ArrayExpress [1,2], qui s'enrichissent en permanence à l'occasion de la publication des travaux des chercheurs et ce à la demande des éditeurs des revues scientifiques. Actuellement, chacune de ces bases représente plus de deux millions d'échantillons, pour la plupart issues d'expériences sur puces, mais également, et de plus en plus, de séquençage.

Mais c'est dans le domaine du séquençage ADN (DNaseq) et ARN (RNAseq) que les progrès sont les plus considérables, avec la montée en puissance des techniques *next generation sequencing* (NGS). Dans le domaine du cancer, les deux plus importantes initiatives sont celles du The Cancer Genome Atlas (TCGA) et de l'International Cancer Genome Consortium (ICGC). Le TCGA est essentiellement nord-américain et résulte d'une collaboration entre le National Cancer Institute (NCI) et le National Human Genome Research Institute (NHGRI). Il porte actuellement sur une trentaine de types de cancers rassemblant les échantillons de plus de 11 000 patients pour un volume total de données d'environ 2,5 Péta octets. L'ICGC est quant à lui une initiative internationale rassemblant près d'une vingtaine de pays (dont les US, une partie des données du TCGA sont incluses dans l'ICGC) sur une vingtaine de types de cancer et près de 15 000 patients. Dans les deux cas, l'objectif est de caractériser de manière exhaustive et systématique un grand nombre d'échantillons de cancers (~500 échantillons par

type), ces échantillons étant pour la majorité prélevés sur des pièces opératoires de patients au diagnostic [3,4]. À travers les financements de l'Institut national du cancer (INCa) et de l'Inserm, la France participe à l'ICGC sur huit pathologies : le sein (sous-type amplifié sur HER2), le foie, la prostate, le sarcome d'Ewing, le rétinoblastome, les carcinosarcomes gynécologiques et le léiomyosarcome (<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Innovations/Les-progres-de-la-genomique/ICGC-France>). Les données produites par ces projets sont constituées généralement par des séquences de génomes complets (*whole genome sequencing* [WGS]) avec, et ceci est une particularité du séquençage dans le domaine du cancer, un échantillon tumoral (à une couverture moyenne de 50X) et un échantillon normal issu du même individu (généralement sanguin, à une couverture de 30X) afin d'identifier les altérations somatiques, par soustraction des altérations constitutionnelles. Dans certains cas, le séquençage est limité aux régions codantes (on parle alors de *whole exome sequencing* [WXS]). Elles sont, dans tous les cas, associées au séquençage de l'ARN tumoral (RNASeq) et complétées par des analyses plus spécifiques (Méthylome par puces ou séquençage bisulfite, MiRNome, etc.). Les informations apportées par le séquençage portent sur l'identification d'altérations ponctuelles (*single nucleotide variants* [SNV]), de nombre de copies de gènes (*copy number variations* [CNV]) ou de grands réarrangements intra- et interchromosomiques (*structural variants* [SV]). Il est important de noter qu'en plus des altérations portant sur les gènes (oncogènes ou suppresseurs de tumeurs), les variations somatiques non géniques (accessibles en WGS) fournissent également d'importantes informations sur les processus ayant conduit à la formation ou au développement des cellules cancéreuses. Ainsi le contexte nucléotidique d'un SNV porte une « signature » caractéristique du processus carcinogène initial, par exemple par les UV (dans les mélanomes) ou un agent exogène (tabac) [5]. Près d'une trentaine de signatures caractéristiques ont ainsi été identifiées à ce jour et sont référencées dans la base Cosmic [5]. La base Ensembl (*variant effect predictor* [VEP]) permet également de prédire les conséquences d'un variant nucléotidique sur le gène touché ou encore la séquence protéique attendue. Cette notion de signature (initialement définie sur les SNV) a récemment été étendue au cas des variants structuraux dans une étude, à laquelle la France a participé, portant sur 560 génomes complets de cancers du sein [6]. Un autre exemple récent illustratif de l'utilisation des données WGS au-delà des régions géniques concerne l'analyse (à partir des données WGS) du processus d'amplification d'ERBB2 dans les cancers du sein HER2-positif [7].

Il est important de noter que l'accès à toutes ces données est rendu public au travers de portails Web dédiés pour tout ce qui concerne les données somatiques et d'expression, non identifiantes et de faible volumétrie (<http://www.cbioportal.org/> ; <https://gdc-portal.nci.nih.gov/> ; <https://dcc.icgc.org/>). En

revanche, l'accès aux données constitutionnelles, et a fortiori, aux génomes complets, fait l'objet d'autorisations spécifiques délivrées par les comités d'accès aux données (Data Access Committee) et réclame du côté des utilisateurs potentiels, d'importantes ressources de calcul et de stockage, situées bien au-delà de ce dont le biologiste ou clinicien dispose couramment. La question de la facilité d'accès à ces données, notamment au travers du cloud, aux utilisateurs finaux est encore ouverte et constitue un enjeu majeur des prochaines années. Ces programmes ont permis une évolution exponentielle du nombre d'études en cancérologie ayant su tirer profit de ces données (figure 1) [8]. Si la révolution scientifique représentée par l'accès public à ces données « à haut débit », se conçoit facilement, l'exploitation et l'utilisation pratique de ces données par le chercheur peuvent parfois paraître plus difficiles. Ainsi, l'expression « chercher une aiguille dans une botte de foin » peut prendre tout son sens quand il s'agit d'extraire l'information concernant un gène, un transcrit ou une protéine en particulier, au sein de la complexité de l'ensemble du génome, du transcriptome ou du protéome. La création d'interfaces Web comme cBioPortal [9,10] et « The Cancer Genome Atlas Clinical Explorer » [11], ou encore la mise au point de packages utilisables en langage R comme TCGA2STAT [12], sont autant d'outils qui permettent de limiter l'écart existant parfois entre l'exhaustivité des Big Data et les questions des chercheurs. Ainsi, de plus en plus d'outils voient le jour pour faire face à l'évolution exponentielle de ces données (figure 1). Ils représentent probablement les clés nécessaires pour l'utilisation exhaustive de l'ensemble des données dans le domaine de la recherche. Cependant, de nouveaux outils devront être développés pour répondre aux nouveaux challenges à venir en cancérologie comme l'interprétation des données croissantes de méta-génomique pour la caractérisation du microbiote dans les différents types de cancers.

Enfin, en parallèle de ces vastes programmes de collection de données cliniques et moléculaires, les données générées par séquençage ciblé à visée diagnostique peuvent également représenter un défi technique et humain : technique, par le stockage et la gestion de données de plus en plus importantes dans des laboratoires de taille plus modeste, et humain par la nécessité de recruter un personnel compétent pour l'analyse bio-informatique de celles-ci. Ainsi, le principal défi en « routine clinique » sera également, outre le fait de générer ces données, de les exploiter pour personnaliser la stratégie thérapeutique du patient.

Classification moléculaire des cancers

Ces grands programmes internationaux ont permis de proposer des classifications moléculaires de nombreuses tumeurs humaines, principalement basées sur les données transcriptomiques, mais intégrant également des données de mutations somatiques affectant des oncogènes ou des gènes suppresseurs de

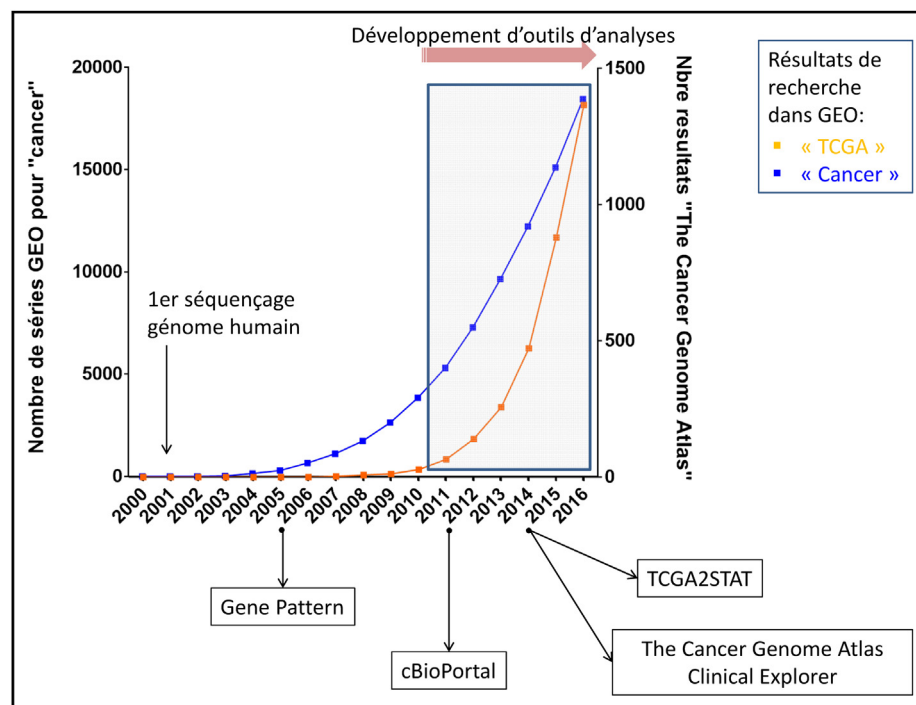


FIGURE 1

Évolution des données à haut débit de 2000 à 2016. Nombre d'études par année, obtenues par la recherche des mots « cancer » dans Gene Expression Omnibus (GEO) et « The Cancer Genome Atlas » (TCGA) dans PubMed

tumeurs, les altérations du nombre de copies de gènes, les altérations de la méthylation de l'ADN entre autres. D'une manière générale, ces classifications moléculaires coïncident partiellement avec les informations anatomocliniques utilisées en pratique clinique quotidienne. Leur incorporation dans la prise en charge des patients reste cependant à démontrer pour la plupart. Elles doivent pour cela montrer un intérêt pronostic supérieur aux paramètres simples actuellement utilisés en clinique, ou montrer qu'ils sont prédictifs de la sensibilité ou de la résistance à telle ou telle approche thérapeutique. Les classifications moléculaires des cancers participent néanmoins à une meilleure compréhension de la biologie des tumeurs et fournissent une grille de lecture aux chercheurs pour valider la pertinence clinique des phénomènes étudiés au laboratoire.

À titre d'exemple, la classification appelée « PAM50 » des cancers du sein permet de distinguer cinq sous-types moléculaires (luminal A ou B, basal, HER2-enriched et normal-like) sur la base du produit de l'expression de 50 gènes [13]. Plus récemment une classification en 10 groupes a été proposée intégrant les données de variation du nombre de copies de gènes [14]. Une classification du cancer colorectal propose de distinguer 4 sous-types moléculaires [*consensus molecular subtypes* (CMSs)] : CMS1 (*microsatellite instability immune*), CMS2 (*canonical*), CMS3 (*metabolic*), et CMS4 (*mesenchymal*) [15].

Pour le cancer de la prostate, 7 sous-types ont été proposés [16], quatre étant caractérisés par des gènes de fusion impliquant la famille des facteurs de transcription ETS (ERG, ETV1, ETV4 et FLI1), et trois autres étant définis par des mutations des gènes *SPOP*, *FOXA1* et *IDH1*. Il faut noter que 25 % des cancers de la prostate ne peuvent être classés dans l'un de ces 7 sous-types. Les cancers bronchiques non à petites cellules qui représentent 85 % de l'ensemble des cancers pulmonaires étaient classés exclusivement sur la base de l'histologie jusqu'au début des années 2000 en adénocarcinome, carcinome épidermoïde et carcinome à grandes cellules. La caractérisation moléculaire de ces tumeurs a permis de reclasser les carcinomes à grandes cellules en adénocarcinomes ou carcinomes épidermoïdes, d'identifier au sein des adénocarcinomes pulmonaires plusieurs « drivers » oncogéniques plus fréquents chez les patients non-fumeurs (EGFR, ALK, ROS1, HER2, BRAF...), c'est-à-dire des gènes dont les altérations génomiques, exclusives les unes des autres, activent de façon constitutive des voies de signalisation pour lesquelles les cellules tumorales ont une addiction [17-19]. Cette classification est à la base du traitement de première ligne des patients ayant une maladie métastatique. Les carcinomes épidermoïdes pulmonaires et ceux des voies aérodigestives supérieures (VADS) sont quant à eux classés en 4 groupes (pulmonaires : *classical*, *primitive*, *basal* and *secretory* ; VADS :

atypical, basal, classical, mesenchymal), classification n'ayant pour l'instant aucun impact dans la prise en charge des patients [20].

L'accumulation de ces données dans de multiples types tumoraux différents permet l'analyse transversale de divers processus biologiques dans une approche « pan-cancer » [21]. Dans le contexte de l'émergence rapide de l'immunothérapie des cancers, un exemple marquant est le développement d'approches pan-cancer pour apprécier le contexte immunitaire intratumoral [22,23].

Hétérogénéité intratumorale temporelle et spatiale et plasticité cellulaire

Les données générées par les grands programmes du TCGA et de l'ICGC ont mis récemment en exergue la complexité remarquable de ces lésions, et ont fortement ravivé l'intérêt pour l'hétérogénéité intratumorale. La diversité des cellules cancéreuses au sein d'une même tumeur est connue depuis plusieurs décennies par les pathologistes. Dans une large mesure, cette hétérogénéité peut être attribuée à la plasticité et aux capacités d'adaptation des cellules cancéreuses qui font notamment intervenir des processus épigénétiques. Le concept d'évolution « Darwinienne » appliqué au niveau cellulaire a permis de proposer que les tumeurs malignes proviennent d'une cellule unique (origine monoclonale des cancers) par l'acquisition progressive de mutations oncogéniques conférant un avantage sélectif de prolifération ou de survie cellulaire menant à des vagues successives d'expansion clonale [23,24]. Cette évolution repose sur un processus « branché » conduisant au fil des générations cellulaires à une forte diversité clonale et donc à une hétérogénéité intratumorale [25]. Les données récentes de séquençage sur tumeur ou sur cellules uniques soutiennent cette hypothèse dans une large mesure [26].

La comparaison des profils mutationnels des différents sous-clones d'une tumeur primaire et de ses lésions métastatiques a également permis de démontrer l'hétérogénéité spatiale au sein d'une lésion et de déduire l'ordre dans lequel les événements oncogéniques se sont produits [27]. Ces travaux ont notamment conduit à la mise en évidence d'anomalies restreintes aux lésions métastatiques et à la caractérisation d'anomalies présentes dans certaines régions de la tumeur primaire et absentes dans les métastases étudiées, démontrant une évolution parallèle et suggérant une dissémination précoce de certaines cellules cancéreuses.

L'hétérogénéité génétique spatiale intratumorale a des implications considérables pour le diagnostic et le pronostic, les analyses d'une biopsie unique pouvant conduire à sous-estimer la complexité du paysage de mutations somatiques d'une tumeur et de ses dérivés métastatiques. Par ailleurs, l'hétérogénéité génétique et la plasticité phénotypique des cellules cancéreuses représentent des défis majeurs pour la conception de thérapies ciblées. En théorie, la cible idéale est

représentée par un événement oncogénique causal présent dans toutes les cellules tumorales. Cependant, si la croissance tumorale repose sur plusieurs événements ramifiés, la résistance aux médicaments anticancéreux peut survenir au travers de la sélection d'un sous-clone rare préexistant [28,29]. Une approche systématique de l'hétérogénéité moléculaire dans le cancer est aujourd'hui nécessaire pour évaluer son réel impact sur la prise en charge thérapeutique [30]. Les analyses longitudinales, et exhaustives, d'une lésion primaire et de ces éventuelles lésions métastatiques étant complexes à mettre en place et onéreuses, de nouvelles approches méthodologiques ont été développées, en particulier la détection par séquençage de l'ADN tumoral libre plasmatique circulant et de l'ADN de cellules tumorales circulantes [31,32].

Big Data et recherche clinique en cancérologie

Initialement restreints aux programmes de recherche, les progrès technologiques et la diminution des coûts du séquençage ont permis d'envisager la production de volumes importants de données en milieu clinique, chez des patients en situation de rechute et résistants aux traitements classiques, promesse d'une médecine personnalisée basée sur une analyse des caractéristiques de la tumeur de chaque patient et de la constitution génétique du patient lui-même. Les séquenceurs utilisés dans le domaine de la cancérologie sont principalement issus des technologies Illumina ou Ion Torrent. Dans les deux cas, ils génèrent des lectures courtes (100 pb environ) et offrent une bonne sensibilité de détection des mutations. De nouvelles technologies comme celles proposées par Oxford Nanopore Technologies (e.g. MinION) produisent à faible coût également des lectures de plusieurs dizaines de kilobases et sont actuellement en développement actif. Même si elles souffrent encore d'un taux d'erreur important pour les substitutions et les indels (12 %) [33], elles semblent adaptées pour la recherche de grands réarrangements comme, par exemple, les fusions géniques. Ces technologies ne supplanteront donc pas celles en place en recherche clinique mais pourront éventuellement être utilisées en complément. Actuellement, la grande majorité des études s'intéresse à un nombre restreint de gènes (1 à 500), mais récemment, des données d'exome entier ou de transcriptome ont pu être produites dans le cadre d'études cliniques [34]. La proposition, en juin 2016, du plan « France Médecine Génomique 2025 » (http://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2016/06/22.06.2016_remise_du_rapport_dyves_levy_-_france_medecine_genomique_2025.pdf) visant à instaurer la généralisation de ces approches (WGS, WXS et RNASeq) dans le cadre d'un « parcours de soins générique avec un accès commun à tous les patients affectés par les cancers, maladies rares ou communes » va également résolument dans cette direction et contribue à effacer les limites entre les cadres recherche et clinique dans la production et

l'exploitation des NGS. Ce plan vise, par exemple, à la prise en charge à l'horizon 2020 de près de 235 000 séquences de génomes par an, soit une production annuelle de plusieurs dizaines de Péta octets, plus d'un ordre de grandeur au-dessus de ce qu'ont fourni les programmes de recherche du type TCGA ou ICGC. Ceci représente bien évidemment, en plus d'un enjeu de Santé publique, un formidable défi organisationnel.

Pour l'heure, la très grande majorité des études cliniques inclut un nombre plus restreint de patients, généralement en situation métastatique ayant échappé aux traitements standards. On distingue les essais paniers (*basket studies*) qui permettent un screening moléculaire ciblé sur l'altération génomique d'un gène ; on peut citer par exemple le programme national AcSé vemurafenib qui permet d'inclure des patients ayant des pathologies diverses mais en commun une altération génomique de BRAF. Les études de type « screening moléculaire haut débit » (*umbrella studies*) consistent en une caractérisation d'un panel de gènes dont les résultats permettent dans 30 à 40 % des cas d'identifier une altération « actionnable », c'est-à-dire définie comme étant la cible d'une molécule ou d'une combinaison de molécules disponibles dans le cadre d'essais cliniques de phase I-II. On peut citer à titre d'exemples les programmes MOSCATO (*MOlecular Screening for CANcer Treatment Optimization*) ou ProfilER (Profilage LYric Et Région). Enfin, les essais dits comparatifs (*proof of concept*) comparent l'intérêt des approches expérimentales basées sur le profilage génomique des tumeurs des patients à des approches classiques. On peut citer par exemple les essais SHIVA [35], SAFIRO2 et MOST (*My Own Specific Therapy*).

Ces programmes ont été à l'origine d'une réorganisation des établissements spécialisés (*comprehensive cancer centers*) avec, d'une part, la mise en place de réunions multidisciplinaires dites « moléculaires » (*molecular tumor board*) qui s'ajoutent à celles classiquement organisées par organe et incluant des compétences nouvelles (bio-informaticiens, biologistes). Elle a aussi nécessité un investissement conséquent dans des équipements permettant la production des données et une collaboration étroite avec des plateformes de bio-informatique pour le traitement et le stockage des données, autant d'éléments nécessitant une adaptation de l'ensemble des intervenants.

Le nécessaire partage des données générées dans le cadre de ces essais cliniques de médecine personnalisée est l'objet d'initiatives internationales et nationales [36,37]. Elles doivent permettre d'identifier des associations entre des altérations rares et la réponse à des thérapies ciblées, qui ne pourra se faire que si la communauté médico-scientifique décide de mettre en commun leurs données. De nombreux obstacles techniques, éthiques, méthodologiques et réglementaires existent. En France, un effort national sous l'égide de l'INCa et baptisé OSIRIS incluant les huit SIRICs, s'est donné pour objectif le partage des

données cliniques et génomiques produites au plan national par différents programmes de médecine personnalisée (~4000 patients). Toutes ces actions ont été rendues possibles grâce à un investissement fort de l'ensemble des acteurs, médecins, chercheurs, informaticiens, bio-informaticiens, ingénieurs, biologistes, qui interagissent ensemble hors de leurs schémas habituels. Enfin, il ne faut pas oublier que l'espoir généré par ces Big Data en cancérologie n'est permis que par le consentement et la participation active des patients à ces essais de screening moléculaire, rappelant la nécessité d'information et de sensibilisation du grand public sur leurs intérêts et leurs enjeux.

Conclusions et perspectives

Si les perspectives des analyses moléculaires, et des NGS en particulier, en cancérologie suscitent un intérêt considérable tant en termes de recherche qu'en termes de prise en charge des patients, elles représentent également des défis importants pour la communauté biomédicale. Le premier défi concerne le risque de considérer le tissu cancéreux comme un milieu stable et homogène au plan génétique et épigénétique, en omettant de prendre en compte la plasticité des cellules cancéreuses et leur diversité, sources majeures de complexité, d'échecs thérapeutiques et de rechutes. Il est clair aujourd'hui que si l'analyse moléculaire d'une tumeur constitue une étape essentielle de sa caractérisation biologique, elle ne peut à elle seule permettre de prédire son évolution clinique. Aussi, la vision réductrice du « tout génétique » pourrait, si l'on n'y prend garde, devenir un frein pour les analyses fonctionnelles et les études d'interaction entre cellules cancéreuses et cellules de l'environnement tumoral, indispensables à une réelle compréhension biologique de la tumeur. De ce point de vue, le développement de modèles mathématiques dynamiques, permettant de décrire l'évolution temporelle de la tumeur et munis de paramètres « personnalisés » par une caractérisation moléculaire propre à chaque patient, constituera une clef indispensable. Un second défi concerne le caractère éminemment pluridisciplinaire de ces activités, que ce soit au plan recherche ou clinique. L'instauration du dialogue et l'orchestration des échanges entre les différents acteurs : médecins, biologistes, bio-informaticiens, bio-mathématiciens constituent sans aucun doute une étape déterminante et nécessitent de revoir en profondeur nos formations universitaires et médicales, nos pratiques et, au fond, nos modes même de pensée.

Remerciements : LYric Grant INCa-DGOS-4664.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Barrett T, Wilhite SE, Ledoux P, Evangelista C, Kim IF, Tomashevsky M, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets – update. *Nucleic Acids Res* 2013;41(Database issue):D991–5.
- [2] Kolesnikov N, Hastings E, Keays M, Melnichuk O, Tang YA, Williams E, et al. ArrayExpress update – simplifying data submissions. *Nucleic Acids Res* 2015;43(Database issue):D1113–16.
- [3] Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature* 2013;502(7471):333–9.
- [4] Zhang J, Baran J, Cros A, Guberman JM, Haider S, Hsu J, et al. International Cancer Genome Consortium Data Portal – a one-stop shop for cancer genomics data. *Database (Oxford)* 2011;2011:bar026.
- [5] Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500(7463):415–21.
- [6] Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature* 2016;534(7605):47–54.
- [7] Ferrari A, et al. A whole genome sequence and transcriptome perspective on HER2-positive breast cancers. *Nat Commun* 2016;7:12222. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms12222>.
- [8] Jiang P, Liu XS. Big data mining yields novel insights on cancer. *Nat Genet* 2015;47(2):103–4.
- [9] Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross BE, Sumer SO, Aksoy BA, et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov* 2012;2(5):401–4.
- [10] Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer SO, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal* 2013;6(269):pl1.
- [11] Lee H, Palm J, Grimes SM, Ji HP. The Cancer Genome Atlas Clinical Explorer: a web and mobile interface for identifying clinical-genomic driver associations. *Genome Med* 2015;7:112.
- [12] Wan YW, Allen GI, Liu Z. TCGA2STAT: simple TCGA data access for integrated statistical analysis in R. *Bioinformatics* 2016;32(6):952–4.
- [13] Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490(7418):61–70.
- [14] Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012;486(7403):346–52.
- [15] Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reynies A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21(11):1350–6.
- [16] Cancer Genome Atlas Research N. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell* 2015;163(4):1011–25.
- [17] Bunn Jr PA, Franklin W, Doebele RC. The evolution of tumor classification: a role for genomics? *Cancer Cell* 2013;24(6):693–4.
- [18] Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 2014;511(7511):543–50.
- [19] Clinical Lung Cancer Genome P, Network Genomic M. A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med* 2013;5(209):209ra153.
- [20] Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature* 2012;489(7417):519–25.
- [21] Cancer Genome Atlas Research N, Weinstein JN, Collisson EA, Mills GB, Shaw KR, Ozenberger BA, et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nat Genet* 2013;45(10):1113–20.
- [22] Iglesia MD, Parker JS, Hoadley KA, Serody JS, Perou CM, Vincent BG. Genomic analysis of immune cell infiltrates across 11 tumor types. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(11).
- [23] Newman AM, Liu CL, Green MR, Gentles AJ, Feng W, Xu Y, et al. Robust enumeration of cell subsets from tissue expression profiles. *Nat Methods* 2015;12(5):453–7.
- [24] Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976;194(4260):23–8.
- [25] Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature* 2012;481(7381):306–13.
- [26] Swanton C. Intratumor heterogeneity: evolution through space and time. *Cancer Res* 2012;72(19):4875–82.
- [27] Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366(10):883–92.
- [28] Ding L, Ley TJ, Larson DE, Miller CA, Koboldt DC, Welch JS, et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature* 2012;481(7382):506–10.
- [29] Roche-Lestienne C, Lai JL, Darre S, Facon T, Preudhomme C. A mutation conferring resistance to imatinib at the time of diagnosis of chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(22):2265–6.
- [30] Fisher R, Pusztai L, Swanton C. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics. *Br J Cancer* 2013;108(3):479–85.
- [31] Heitzer E, Auer M, Gasch C, Pichler M, Ulz P, Hoffmann EM, et al. Complex tumor genomes inferred from single circulating tumor cells by array-CGH and next-generation sequencing. *Cancer Res* 2013;73(10):2965–75.
- [32] Lo YM, Chiu RW. Plasma nucleic acid analysis by massively parallel sequencing: pathological insights and diagnostic implications. *J Pathol* 2011;225(3):318–23.
- [33] Ip CL, Loose M, Tyson JR, de Cesare M, Brown BL, Jain M, et al. MiniON analysis and reference consortium: phase 1 data release and analysis. *F1000Res* 2015;4:1075.
- [34] Blay JY, Tredan O, Ray-Coquard I, Rivoire M, Mehlen P, Puisieux A, et al. [Quinze questions importantes a se poser en oncologie en 2015]. *Bull Cancer* 2015;102(6 Suppl. 1):S22–6.
- [35] Le Tourneau C, Delord JP, Goncalves A, Gavoille C, Dubot C, Isambert N, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1324–34.
- [36] Kuehn BM. Alliance aims for standardized, shareable genomic data. *JAMA* 2013;310(3):248–9.
- [37] Rose S. Huge data-sharing project launched. *Cancer Discov* 2016;6(1):4–5.



Genetic mutation risk calculation in Lynch syndrome inheritance: Evaluating the utility of the PREMM_{1,2,6} model in Lyon: The first French study

Souria Aissaoui^{1,2,3}, Charline Cartellier^{3,4}, Thomas Seytier^{1,3}, Sophie Giraud^{1,2}, Alain Calender¹

Received 15 July 2015

Accepted 23 November 2016

Available online: 27 December 2016

1. Hôpital Édouard-Herriot, 5, place d'Arsonval, 69003 Lyon, France
2. Centre hospitalier Lyon Sud, 165, chemin du Grand-Revoynet, 69310 Pierre-Bénite, France
3. French association of genetic counselors, 16, rue de Lorraine, 13008 Marseille, France
4. Centre hospitalier métropole Savoie, place Lucien-Biset, 73000 Chambéry, France

Correspondence:

Souria Aissaoui, hôpital Édouard-Herriot, 5, place d'Arsonval, 69003 Lyon, France.
Souria.aissaoui@chu-lyon.fr

Calcul du risque de mutation génétique dans le cadre du syndrome de Lynch : évaluation de l'utilité du logiciel PREMM1.2.6 à Lyon : 1^{ère} étude française

Keywords

Familial cancer
management
Genetic diagnosis
Lynch syndrome
Multidisciplinary decision-making
Risk assessment

Summary

Lynch syndrome is due to germline mutations in mismatch repair genes: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* and *PMS2*. It is characterized by an increased risk of various cancers including colorectal and endometrial cancers. Early diagnosis of these patients allows for appropriate surveillance and improves survival rates. Differentiating between patients who should undergo genetic testing and those for whom it is not necessary is difficult despite various established criteria (Amsterdam and Bethesda). Often, health professionals meet in multidisciplinary committees (MDC) to discuss patient cases regarding Lynch syndrome. In this study, we evaluated if the prediction model PREMM_{1,2,6} could be used to enhance MDC decision-making and whether it should be included in our own routine practice and in those of other French teams. Using the prediction model in our cohort would have avoided 12% of the analyses recommended by our MDC. Furthermore, all patients with a mutation in one of the *MMR* genes would have been detected. In addition, according to the model, we should have provided 20% more genetic testing, which suggests that the decision-making criteria used by the professionals in our MDC, was too restrictive. These results suggest that PREMM_{1,2,6} should be used in current practice to validate the decisions of the MDC before genetic testing is performed in complex cases. The model should be added as a major quality criterion for genetic testing, along with somatic tests, as previously reported in the literature.

Introduction

Lynch syndrome is one of the most common diseases that predispose to colorectal cancer. A mutation in one or more *MMR* gene is responsible. In order to provide high-quality care management for patients and their family, genetic counseling is imperative. Decision-making for a given case is not always easy. In complex cases, multidisciplinary committees (MDC) are organized to help professionals optimize decision-making regarding genetic analysis and patient/families follow-up. In France, 76% of hospitals have instituted MDCs to consult in digestive cancers predisposition cases. In our center in Lyon, the MDC meets once-monthly [1].

The MDC meetings bring together oncogeneticists, gastro-enterologists, internal medicine physicians, genetic counselors, pathology and genetic biologists, surgeons and gynecologists. They influence medical management decision-making regarding each specific case so that the joint decision is most beneficial for the patient and the family when a predisposition to cancer is suspected.

Many models of genetic mutation risk calculation exist, notably three whose performances seem to be highest: MMRpredict [2], MMRpro [3], and PREMM_{1,2,6} [4]. MMRpredict can only be used for patients with colorectal cancer. While it takes into account somatic testing, it does not incorporate endometrial cancer or the others cancers of Lynch-spectrum, nor cancer cases from 2nd degree relatives. MMRpro requires more time to implement as it considers the whole family. However, it only takes into account colorectal and endometrial cancers of the Lynch spectrum, and somatic testing.

In our investigation, we chose to use PREMM_{1,2,6} because of its statistical strength and its rapidity and simplicity of use. Previous studies have shown that the PREMM_{1,2,6} prediction tool is the only one that captures all cancers of the Lynch spectrum of 1st and 2nd degree relatives. It also allows risk calculation in healthy individuals. Contrary to the two other tools, it does not take into account somatic tests (microsatellite instability and immuno-histochemistry). The 5% threshold of a good positive predictive value of mutation detection is still retained. A comparative synthesis of different risk calculation softwares is shown on [table 1](#).

Different strategies for analysing clinical cases have been proposed in the literature, including somatic tests, informatics-based prediction tools and genetic analysis. Our study aimed to evaluate if this kind of tool would be beneficial to our current practice. Would using prediction risk calculation models, especially PREMM_{1,2,6} enhance decision-making within our oncogenetic MDC? We explored whether and how PREMM_{1,2,6} could be integrated our practice in Lyon.

We evaluated the decisions made by our MDC based on the calculation of mutation risk according to PREMM_{1,2,6}. We compared, in our cohort, PREMM_{1,2,6} analysis (with a 5% PPV threshold of mutation risk) with the decisions made by the

MDC and with the genetic result (when known) to look for concordance.

To our knowledge, no previous studies have been conducted to assess the condition and benefits of this tool associated with MDC experts. Our aim is to examine the evaluation of MDC and the improvement of quality decision-making for a family suspected of having Lynch syndrome. This initiative falls within the framework of quality control of the MDC, and assesses the performance of PREMM_{1,2,6} to determine if it should become a new tool for decision-making in our genetics center.

Methodology

Cohort

The cases included in this study were patients affected by colon cancer or healthy relatives with a putative genetic predisposition, according to criteria published for the two major consensus conferences focusing on HNPCC-related digestive cancers [5,6], and discussed within our MDC from 2004 to 2012.

In total, 240 individual cases were initially selected. Risk calculation using PREMM_{1,2,6} was possible for 175. The remaining cases were those in which familial polyposis or familial gastric cancers were suspected. Multidisciplinary committees discussed *MMR* gene analysis for 165 patients. Genetic testing was performed via PCR-based sequencing and large rearrangements study of the four *MMR* genes (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*). *EpCAM* gene testing was also performed. We calculated the gene mutation rate and analyzed the PREMM_{1,2,6} model's efficiency in our cohort.

Genetic risk calculation via PREMM_{1,2,6}

PREMM_{1,2,6} is freely available on the following link <http://premm.dfci.harvard.edu/>.

For each case, this predictive model provides a mutation risk for each gene *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* individually and a cumulative value for an overall risk mutation for all 3 genes combined. We used the 5% relevant threshold for validation of gene analysis as recommended by the model's designers. Criteria taken into account in this tool are described in [box 1](#).

Statistical analysis

For evaluating MDC decisions, statistical analysis was performed on the cohort of patients for whom genetic test indication was discussed ($n = 165$).

For evaluating PREMM_{1,2,6} mutation rate values (threshold of detecting mutation: 5%), statistical analysis was performed on the cohort of patients for whom genetic results were available ($n = 55$):

- true positive: patients for whom gene test has been validated by PREMM_{1,2,6} and a mutation has been identified;
- false positive: patients for whom gene test has been validated by PREMM_{1,2,6} but no mutation has been identified;
- true negative: patients for whom gene test has not been validated by PREMM_{1,2,6} and no mutation has been identified;

TABLE I
Comparative table of 3 mains known predictive risk calculation softwares

	PREMM _{1,2,6}	MMRpredict	MMRpro
Model's basis cohort	4539 patients (2526 with CRC) ¹	870 patients (with CRC < 50 years old only)	Meta-analysis ⁶
Sex	X	X	X
Colorectal cancer (CRC) in propositant	X (and number if many CRC)	X ³	X
Endometrial cancer in propositant	X (and age at diagnosis)	0	X
Propositant's age at diagnosis	X	X	X
Lynch's large spectrum cancers included in the model	X (but number and age at diagnosis not taken into account)	0	0
Relatives included in the model	1°/2° affected relatives ²	1° ⁴	Genealogic tree ⁷
RER/IHC results included in the model	0	X ⁵	X
Mutation risk evaluation in affected propositants	X (not for PMS2)	X (not for PMS2)	X (not for PMS2)
Mutation risk evaluation in non affected propositants	X	0	X
Cancer risk evaluation	0	0	X ⁸
Time spent	Quick	Quick	Longer
Availability	Free, available online	Free, available online	Free online but require pre-registration and installation of "R" operating system

Three main softwares were described: PREMM, MMRpredict, MMRpro. CRC: colorectal cancer; RER: replication error: microsatellite stability study; IHC: immuno-histochemistry.

¹Other patients have personal or familial history for Lynch syndrome.

²But don't take care of several cancers in the same related.

³Take into account localisation and type of cancer (metachronous or synchronous).

⁴Youngest age at diagnosis for CRC and endometrial cancer presence asked.

⁵Include also the MMR genetic result if already performed.

⁶Chen S, et al. [3]. Study based on mutations frequencies, penetrance and MSI test's predictive value.

⁷Affected, non affected, and relatives' age, ages at diagnosis.

⁸Colorectal and endometrial cancer risk estimated taking into account the MMR genetic result if already performed.

Box 1

Description of PREMM_{1,2,6} model score

For each proband, the model takes the following criteria into account:

- sex;
- number of colorectal cancers (0; 1; 2 or more) and age at youngest diagnosis (mandatory);
- endometrial cancer and age at youngest diagnosis (mandatory);
- other cancers of the large spectrum of Lynch syndrome (ovary, stomach, small intestine, urinary tract; kidney, biliary tract, multiform glioblastoma (brain) tumors of the sebaceous glands, pancreas).

For 1st and 2nd degree relatives:

- number of relatives with colorectal cancer and age at youngest diagnosis (mandatory) – number of relatives with endometrial cancer and age at youngest diagnosis (mandatory);
- other Lynch Syndrome-associated cancers (large spectrum).

- false negative: patients for whom gene test has not been validated by PREMM_{1,2,6} but a mutation has been identified.

Results

Evaluation of decisions made by MDC vs.

PREMM_{1,2,6}

In the 240 selected patients, PREMM_{1,2,6} calculations were performed for 175 patients. Multidisciplinary committees discussed MMR gene analysis for 165 patients. The 10 remaining cases were discussed for another reason and genetics results were already known. In total, 55 (of 58 performed, validated by MDC according to Amsterdam and Bethesda criteria) genetic results were known.

In 9 cases, lack of familial data meant some cancers were not been taken into account in the risk calculation. In these cases, mutation rates might have been underestimated.

We decided not to take into account unspecified uterine cancers since a significant proportion of these cancers were consistent

TABLE II
Somatic results for patients of the cohort, according to the presence or absence of Amsterdam/Bethesda criteria

Criteria				
Somatic results	Amsterdam II	Bethesda	No criteria	
RER+/IHC+				
	2	4	2	Identification of <i>MMR</i> mutation
		6	1	No detection of <i>MMR</i> mutation
	1	20	12	Untested (to discuss)
	1	19	5	To test
RER+/IHC-				
	3	1		Identification of <i>MMR</i> mutation
		1		No detection of <i>MMR</i> mutation
				Untested (to discuss)
		3		To test
RER-/IHC-				
				Identification of <i>MMR</i> mutation
		8	3	No detection of <i>MMR</i> mutation
	6	23	8	Untested (no indication)
	2	6	3	To test

RER: replication error; RER+: microsatellites instability; RER-: stability of microsatellites; IHC: immuno-histochemistry of *MMR* proteins; IHC+: loss of expression of 1 (or more) *MMR* protein in IHC; IHC-: no loss of *MMR* protein expression in IHC; *MMR*: mismatch repair genes.

with cervical cancer [7]. This occurred in 5 cases and may have resulted in an underestimation of their mutation rates (*appendix 1*).

One case of appendix carcinoma that was reported in a proband was also not taken into account. A study by Taggart et al. [8] showed that of this type of carcinoma may not have the same specifications as the colorectal cancers linked to Lynch syndrome (few MSI-h phenotype and no constitutional *MMR* gene mutation).

In our cohort, 38% ($n = 66$) were male and 62% ($n = 109$) were female. The Male/Female ratio was 0.6. The average age of patients was 56 years. Among the 165 cases discussed, the MDC recommended *MMR* gene analysis in only 35% of cases ($n = 58$). Genetic test results were known for 55/58 of this population.

PREMM_{1,2,6} indicated an analysis would have been appropriate in 55% of cases ($n = 91/165$). Somatic testing results are the key for indicating whether genetic testing is appropriate. *table II* represents the somatic test results obtained in our cohort. When microsatellite instability (MSI-high) and/or non-expression of *MMR* proteins was reported by immuno-histochemistry, analyzing *MMR* genes was recommended. In some cases with MSS or negative IHC phenotype, *MMR* gene was recommended by

MDCs because that corresponded to families that met Amsterdam or Bethesda criteria, or according to the youngest age of cancer diagnosis.

The MDC's decision to recommend genetic testing was concordant with PREMM_{1,2,6} in 63% of cases ($n = 104$). Discordance between MDC and PREMM_{1,2,6} was shown in 37% of cases ($n = 61$) (*appendix 2*).

In this population, 77% ($n = 47/61$) of discordances correspond to the situation in which PREMM_{1,2,6} recommended *MMR* genetic testing and MDC excluded it (*table III*). Non-validation of gene testing by the MDC was generally explained by the observation of negative somatic results ($n = 27/47$) in these cases (*table II*).

In 6 cases, the MDC recommended performing somatic testing before deciding to go forward with *MMR* analysis. For the 3 cases (out of 14), somatic testing was discordant with the MDC's decision, PREMM_{1,2,6} scores. Genetic testing was recommended by the MDCs but did not exceed PREMM_{1,2,6} threshold in 23% ($n = 14/61$) of the discordant cases. Among them, 7 cases revealed negative genetic results. The remaining 7 test results were still unknown at the time of writing the manuscript. Using the PREMM_{1,2,6} model would have resulted in at least 7 fewer analysis or 12% ($n = 7/61$) of genetic tests recommended by

TABLE III
Discordances between gene analysis validated by MDC vs. PREMM_{1,2,6}

Decisional modalities	Total (n = 61) 100%	No MMR mutation	MMR mutation	Unknown results
Genetic testing validated by MDC but rejected by PREMM	14 (23%)	7 (11,5%)	0	7 (11,5%)
Including patients with positive biological tumoral tests	11 (18%)	5 (8%)	0	6 (10%)
Genetic testing validated by PREMM but rejected by MDC	47 (77%)	0	0	47 (77%)
Including patients for whom MDC's decision depends on biological tumoral tests	33 (54%)	0	0	27 (44%): negative tumoral tests 6 (10%): tumoral tests to perform

MMR+: presence of gene mutation; MMR-: absence of mutation; MDC: multidisciplinary committees.

the MDC. For these 14 cases, the motivation of the MDC to recommend genetic testing was, primarily, the somatic testing results ($n = 11/14$) ([appendix 3](#)).

Genetic results of the cohort

Among the tested patients (validated by MDC according to Amsterdam and Bethesda criteria), a mutation was identified in 25% of cases ($n = 17/68$), whereas a negative result was obtained in 56% of cases ($n = 38/68$). The results were unknown in 19% of cases ($n = 13/68$). Among cases with unknown results, genetic tests were recommended for family members that we have not yet been seen in clinic.

Among the available results, we observed a 31% rate of MMR mutation detection. We did not identify MMR mutation for some with MSI and/or positive IHC. This can be explained by the limits of the technique of sequencing used in our laboratory, or even by the possibility of another gene concerned by the suspected predisposition. Nevertheless, these cases were considered "at high risk" and were recommended as Lynch syndrome for digestive surveillance.

Among the known genetic test results ($n = 55$), a mutation was detected for 17 patients, whereas not for 38.

In our cohort, the mutation rate is 23% ($n = 4$), 59% ($n = 10$), and 18% ($n = 3$), for *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* genes, respectively. No mutations were identified in the *PMS2* gene of any proband.

Evaluation of PREMM_{1,2,6} in our cohort

The PREMM_{1,2,6} model correctly identified every patient who was found to carry an MMR mutation. However, among patients who were recommended for gene analysis by PREMM_{1,2,6}, 62% had no mutation identified ($n = 28/45$) on subsequent gene testing.

All these results are summarized in [table III](#).

Targeted mutated genes are not necessarily those predicted by PREMM_{1,2,6}: the concordance between identifying a patient with a specific mutated gene and PREMM_{1,2,6} prediction was found to be 53% ($n = 9/17$). This does not support the effectiveness of

PREMM_{1,2,6} towards orienting analysis to a targeted gene. Past studies also confirm this point [9].

For 62% of cases, the software validated genetic analysis (PREMM+) results were negative (i.e. the model lead to a false positive). This would result in a loss of cost and time spent by laboratories and cancer genetic teams. Multidisciplinary committees, for this reason, provide clinics with a filtering and cost-saving analysis.

Among the known results, PREMM_{1,2,6} could have save 18% of unnecessary testing ($n = 10/55$, negative results). If this informatics tool had been used before analysis, 10 expensive and time-consuming analysis would have been avoided ([appendix B](#)). This key point supports the usefulness of PREMM_{1,2,6} before gene testing validation by an MDC, and can provide the committee with an important tool for gene test validation in MDC.

Discussion

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of PREMM_{1,2,6} in identifying genetic predisposition risk in a cohort of patients with a suspected diagnosis of Lynch syndrome whose cases were evaluated by a multidisciplinary committee. It is clear that somatic testing is the first element to consider prior to recommending genetic testing and represents a very good positive predictive value for mutation identification ([table IV](#)). This does not need other tools for validation. It indeed has been recognized that a strategy which includes the PREMM_{1,2,6} prediction model in association with tumor immuno-histochemistry is more effective than a strategy that does not take into account this second element [10].

Analysis of MDC decisions

MMR gene analysis indication was validated in only 35% of cases compared to 55% of cases that were evaluated by PREMM_{1,2,6} predictions. Some mutations might have been detected in the 20% of difference shown. Moreover, PREMM_{1,2,6} could have avoided 12% of unnecessary analysis validated by MDC but in which no mutation was identified in the subsequent testing.

TABLE IV
Performances analysis of PREMM_{1,2,6} in our cohort

	Number of patients	%
True positives	17	31
False positives	28	51
True negatives	10	18
False negatives	ND	ND
Total	55	100

ND: not defined; True positive: patients for whom gene test has been validated by PREMM_{1,2,6} and a mutation has been identified; False positive: patients for whom gene test has been validated by PREMM_{1,2,6} but no mutation has been identified; True negative: patients for whom gene test has not been validated by PREMM_{1,2,6} and no mutation has been identified; False negative: patients for whom gene test has not been validated by PREMM_{1,2,6} but a mutation has been identified.

Among the tested patients of our study, we identified 23, 59 and 18% of mutations, respectively for *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* genes. No *PMS2* gene mutations were detected. In the literature, we respectively observe 45, 45 and 5–10% of mutations for *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* genes, and less than 5% of mutations for *PMS2* [11,12].

Performance of PREMM_{1,2,6} in our cohort

It detected all mutations identified in patients (true positives) and correctly discouraged testing in nearly 20% of cases (true negatives, $n = 10/55$). However, it incorrectly recommended testing in more than 50% of cases (false positives, $n = 28/55$). Finally, 33% of genetic testing recommended by the MDC ($n = 18/55$), contributed to an incorrect estimation of patient genetic risk in these cases. False negatives could be defined by testing patients who have a PREMM_{1,2,6} score > 5 . PREMM does not consider more than two colorectal cancers in the proband. In 1st and 2nd degree relatives, PREMM also does not take into account more than two types of Lynch syndrome cancers for risk calculation. It does not consider multiple primary tumors in the relatives either. Additionally, for large spectrum of Lynch-associated cancers, the ages and numbers are not considered. Moreover, it does not consider the size of the family, which can be an important parameter, considered by the MDC, and somatic analysis (MSS and tumor IHC). PREMM does not calculate the *PMS2* risk mutation rate that represents 5 to 15% of mutation in Lynch syndrome [13,14].

All of these limitations contribute to an underestimation of genetic risk. Therefore, we believe the advice of the experts

on an MDC is necessary for appropriate decision-making. In spite of these limits, PREMM_{1,2,6} has been shown to have a good positive predictive value and can play a significant role in discussions in the MDC. Other benefits are that it is easy to use and free.

Moreover, this study was performed retrospectively with an evaluation on complete patient field. This is not always the case for prospective cases in every genetics center. In the Lyon region, we use a pre-appointment questionnaire to obtain a maximum of familial history prior to consultation, in order to provide more specific and relevant information to families. A lack of information before consultation would lead to incorrect estimation of risk using PREMM_{1,2,6}.

Perspectives

In our practice, PREMM_{1,2,6} could be used in association with somatic tests for the complex cases where analysis indication is not obvious, in order to help members of the MDC enhance decision-making and patient care management.

IHC studies have a sensitivity of 92% for *MMR* mutation detections, and, when associated with PREMM_{1,2,6} predictions this sensitivity jumps to 97.8%. In contrast, when associated with MSS study alone, it is shown to be less powerful [10].

PREMM_{1,2,6} can really be useful for genetic risk assessments in a healthy proband, whose family members are concerned about Lynch syndrome-associated cancers but are not available for testing.

In patient follow-up, when the decision to perform gene analysis was not validated by MDC (without available somatic tests) and when PREMM_{1,2,6} exceeded the 5% threshold, we recommended continuing the discussion and possibly proposing gene analysis to these patients through a new consultation.

In conclusion, we found that PREMM_{1,2,6} should be used in our MDC as a decision-making tool. Only one French team currently uses PREMM_{1,2,6}, and this is primarily to help with deciding whether to recommend genetic analysis and/or when a tumor has an MSS phenotype. We encourage all French teams to use this prediction model.

Acknowledgment: we are grateful to all participants for their collaboration and their availability: members of Rhone-Alpes MDC. The experiments comply with the current French laws.

Disclosure of interest: the authors declare that they have no competing interest.

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version of *Bulletin du cancer*, at (<http://doi:10.1016/j.bulcan.2016.11.017>).

References

- [1] Aïssaoui S, et al. Development of multidisciplinary committees for decision-making and care management in hereditary colon cancer: the French state of the art. *J Community Genet* 2014;5(2):185-9.
- [2] Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med* 2006;354:2751-63.
- [3] Chen S, Wang W, Lee S, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the lynch syndrome. *JAMA* 2006;296(12):1479-87.
- [4] Kastrinos F, Steyerberg EW, Mercado R, et al. The PREMM_{1,2,6} model predicts risk of MLH1, MSH2, and MSH6 germline mutations based on cancer history. *Gastroenterology* 2011;140:73-81.
- [5] Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348(10):919-32.
- [6] Lipton LR, et al. Refining the Amsterdam criteria and Bethesda Guidelines: testing algorithms for the prediction of mismatch repair mutation status in the familial cancer clinic. *J Clin Oncol* 2004;22(24):4934-43.
- [7] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374-403.
- [8] Taggart MW, Galbincea J, Mansfield PF, et al. High-level microsatellite instability in appendiceal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2013;37(8):1192-200.
- [9] Gale J. "PREMM_{1,2,6} Model" as a new gene specific prediction model for Lynch syndrome: retrospective review of mutation positive cases. *Hereditary Cancer Clin Pract* 2012;10 (Suppl. 2):A67.
- [10] Kastrinos F, Steyerberg EW, Balmaña J, et al. Comparison of the clinical prediction model PREMM_{1,2,6} and molecular testing for the systematic identification of Lynch syndrome in colorectal cancer. *Gut* 2013;62(2):272-9.
- [11] Bonadona.. et al. Cancer risks associated with germline mutations in *MLH1*, *MSH2* and *MSH6* genes in lynch syndrome. *JAMA* 2011;305(22).
- [12] Khan O, Blanco A, Conrad P, et al. Performance of Lynch syndrome predictive Models in a multi-center US referral population. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1822-7.
- [13] Kohlmann W, Gruber SB. Lynch syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2014. 2004 Feb 5 [Updated 2012 Sep 20].
- [14] Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med* 2009;11:42-65.

Assessment of cancer pain management in ambulatory care in Morocco



Evaluation de la prise en charge de la douleur cancéreuse en ambulatoire au Maroc

In Morocco, cancer is a real public health problem. Among the functional signs, pain is a very frequent symptom of oncological pathology that requires a multidisciplinary management [1]. This is the first study assessing the cancer pain management in ambulatory care in Morocco. It was conducted during a period of 3 months and concerned patients in ambulatory care. The survey covered the semiological description of the pain, the type of treatment, its effectiveness and tolerance, as well as the type of antalgic treatment prescribed during the consultation. Intensity of the pain was measured by a numerical scale [2]. The DN4 questionnaire was used as a tool to determine neuropathic pain. The study covered 353 patients. The mean age of the surveyed patients was 53.4 years with a sex ratio (male/female) of 0.71. Gynecological and breast cancers were the most frequent (35.7%). Cancer had gone metastatic for 31.4% of the patients. The cancer treatments received were chemotherapy (39.9%), radiotherapy (10.3%) and surgery (8.6%). The pain was nociceptive for 89.3% of the cases and 10.2% was neuropathic. The numerical scale showed an intensive pain with a score above 4 for 92.9% of the patients. The treatment administered before the visit was: morphine (32%), tramadol with NSAIDs (4%), paracetamol as a monotherapy (26%) and paracetamol with tramadol (21%) or with codeine (14%). Upon the visit, the

prescribed analgesic treatment was: morphine (51%), paracetamol with tramadol (23%), with NSAIDs (4%) or with codeine (4%), and as part of tritherapy along with tramadol and amitriptyline (5%) (figure 1).

Between the two visits, 27.2% of the patients witnessed a disappearance or decrease of the pain after the previous analgesic treatment while 72.8% declared an increase of the pain. There has been an increase in the dose with 20.4% of the patients, a change of treatment for 56.4% and a renewal of the same analgesic treatment for 23.2% of the patients.

Moreover, 26.3% of the patients witnessed side effects from the treatment. Most frequent ones being constipation (16.9%), stomach pains (5.4%), drowsiness (7%) and respiratory depression (2%).

This study is, as of present knowledge, the first to assess the treatment of cancer pain in ambulatory care in Morocco. The results showed a decrease or disappearance of the pain for only 27.2% of the patients. In oncology, a neuropathic pain can result from chemotherapy taxane, platinum salts and vinca alkaloids, which are neurotoxic, from radiation therapy and from surgery for breast cancer with lymph node dissection that disrupts the lymphatic circulation. Several antiepileptic drugs such as the pregabalin and the gabapentin and some tricyclic antidepressant drugs are more effective than opioid drugs on neuropathic pain [3].

During the study, the prescription of morphine was regulated by the "7 days law" in Morocco. That was a constraint for the patients who had to consult once a week for the renewal of their prescription. Since that time, we have witnessed the repealing of this law. The place of acquisition was mainly drugstores (99%).

In conclusion, cancer pain is often severe and refractory to the usual antalgic treatments. That's why research initiatives are

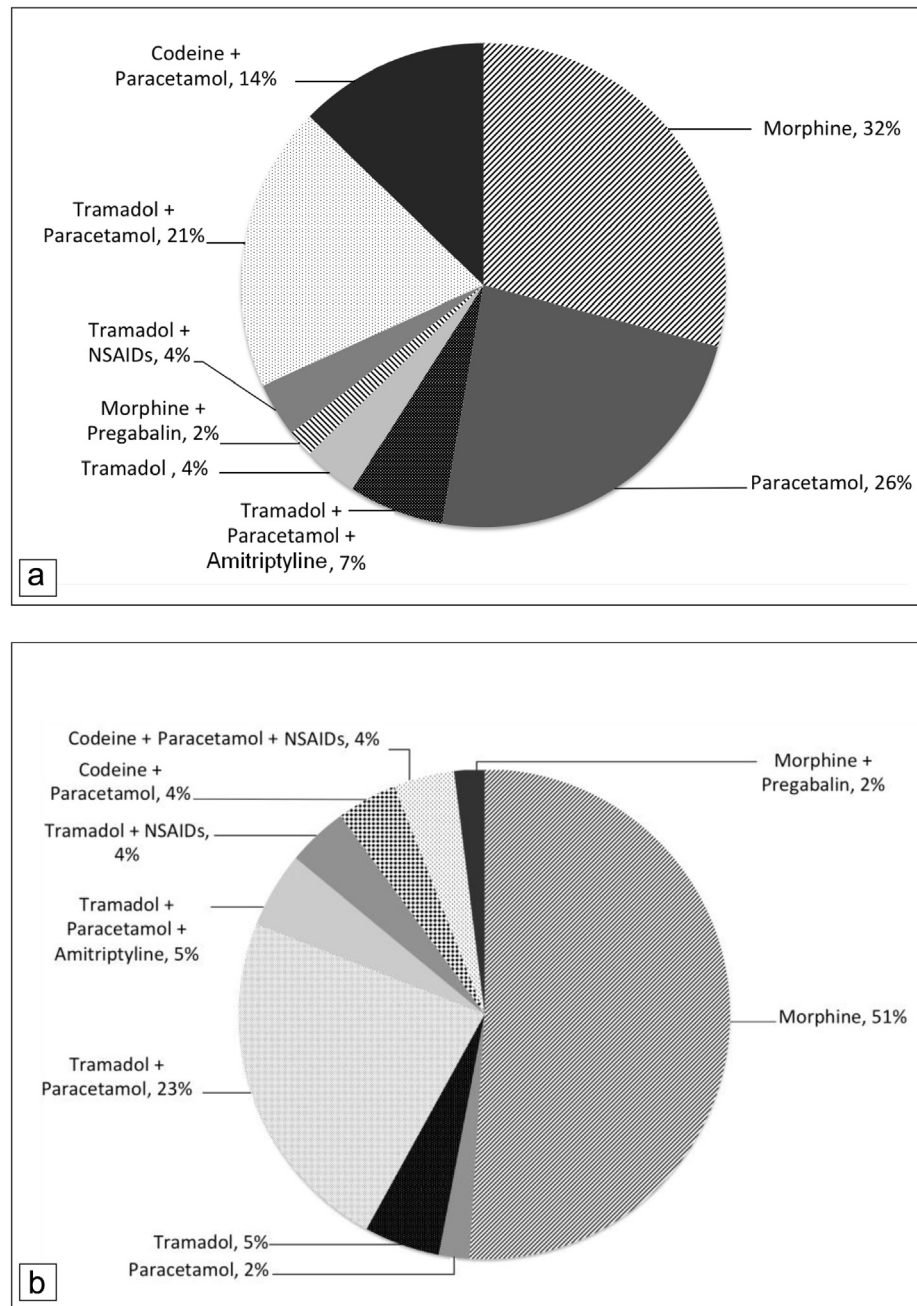


FIGURE 1

Previous analgesic therapy (a) and analgesic treatment prescribed at the visit (b)

geared toward finding better ways to treat pain in cancer, such as gene therapy, cognitive therapy, allogenic human chromatin cells transplant, acupuncture or physical therapy.

Disclosure of interest: the authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Krakowski J, Theobald S, Collin E, et al. Standards options et recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. Bull Cancer 2003;90:795-806.

- [2] Caraceni A, Davies A, Poulain P, et al. Guidelines for the management of breakthrough pain in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(Suppl. 1):S29–36.
- [3] Charles S, Cleeland. et al. Assessment of cancer-related neuropathy and neuropathic pain. *Oncologist* 2010;15(Suppl. 2):13–8.

Zineb Mesbahi¹, Zakaria Belkhadir², Yahia Cherrah¹,
Mohammed Hassar¹, Samir Ahid¹

¹Mohammed V University, Medical and Pharmacy school,
Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics Research Team,
Department of Pharmacology & Toxicology, Rabat, Morocco

²National Institute of Oncology, Pole of anaesthesia and intensive care,
Palliative care unit, 10000 Rabat, Morocco

Correspondence: Zineb Mesbahi, lotissement Ambassadors Souissi,
10220 Rabat, Morocco
mesbahizineb@gmail.com

Received 26 September 2016

Accepted 12 November 2016

Available online: 20 December 2016

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.11.015>

© 2016 Société Française du Cancer. Published by Elsevier Masson SAS. All
rights reserved.